

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Vaccination Anti-COVID-19

Présenté par :

Le 25/06/2022

ABDELLAOUI Anfel

ABED Meroua

AMARI Khadidja

Jury d'évaluation :

Encadrante : Dr. GACI Naouel (Médecin Spécialiste en Infectiologie -EPH Ahmed Aroua- Constantine).

Examineur 1 : Dr. FILALI Aissa (MCA – Université Saleh Boubnider- Constantine 3).

Examineur 2 : Mme GUERGOURI Ibtissem (MAA- Université Frères Mentouri- Constantine 1).

Remerciements

Tout D'abord, on dit EL hamdoulilah, et on remercie Allah de nous avoir donné la vie, la santé et d'avoir fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui, c'est grâce à lui que ce présent travail a vu le jour.

*A notre encadreur, **Dr GACI Naouel** "médecin spécialiste en infectiologie à l'EPH Ahmed Aroua, Z.Ighoud Youcef, Constantine", nous adressons notre plus profonde reconnaissance pour son encadrement et pour les conseils fructueux qu'elle a n'a cessé de nous prodiguer et qui n'a épargné ni temps ni effort pour nous aider et pour répondre à nos questions.*

*Nous tenons à remercier **Dr GACI Meriem** "Maitre de Conférences" B" université Mentouri, Constantine 1" pour ses précieux conseils et son suivi de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous exprimons aussi nos vifs remerciements aux membres de jury, **Dr FILALI Aissa** Maitre de Conférences "A" –université Saleh Boubnider, Constantine 3*

*Et **Mme GERGOURI Ibtissem** "Maitre Assistante "A", université Mentouri, Constantine1", pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs remarques.*

*L'occasion nous permet de remercier **Mr FARHATI Laid** "l'ancien chef de département " Allah yrahmo pour tout ce qu'il a donné à notre promo et au département.*

Et à tous nos enseignants qui ont si bien mené leurs nobles quêtes d'enseigner les bases du Microbiologie, nous les remercions pour le savoir et l'aide qu'ils nous ont transmis durant toute la formation.

Nous ne saurons jamais assez remercier la lumière de notre vie, nos familles, spécialement nos parents qui par leurs prières et leurs encouragements, nous avons surmonté tous les obstacles.

Pour conclure nos remerciements les plus sincères vont à toute personne ayant eu la bonté et la patience de satisfaire notre curiosité et de nous aider dans notre travail par leurs précieux conseils, réponses et recommandations.

Merci à toutes et à tous.

Dédicaces

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude :

*A mon très cher père **Samir***

A mon support dans la vie, qui m'a appris, m'a supporté et m'a dirigé vers la gloire par ces conseils judicieux, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

*A ma très chère mère **Samira***

A la source d'amour incessible, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les obstacles.

J'espère un jour leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que Allah leurs prête bonheur et longue vie.

*A mon cher frère "**Oussama**" et mes deux belles sœurs "**Khaoula**" et la petite "**Safaa**"*

Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail ils m'ont supporté et encouragé tout au long de mon parcours. Puisse Allah vous donner santé, bonheur, courage et surtout réussite

*A la mémoire de mes deux grands-mères "**KITO'UNI Zakia**" et "**MIMOUNI Tafaha**" Allah yrahmhom, je ne les ai jamais oubliées*

A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent l'amour et de la vivacité.

*A mon cher oncle **ABED RIAD** pour son aide et son support dans ma vie depuis l'enfance qu'Allah lui donne une longue et joyeuse vie*

A mes binômes de mémoire

*A mon encadrante "**Dr GACI Naouel**"*

Qui m'avez aussi honoré de guider ce travail, collaborer à son enrichissement par ces directions judicieuses et son soutien constant

A tous les professeurs qui m'ont enseignée.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragée et à qui je souhaite plus de succès.

Meroua

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :

*A mon cher père **Kamel**, Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.*

*A ma très chère mère **Fatima el Zahra**. Aucune dédicace, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement. Tu as guetté mes pas, et m'as couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*A mes chers frères **Raid, Yaakoub** et ma chère sœur **Issraa**. À tous les moments d'enfance passaient avec vous, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apportée.*

*À tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom **Abdellaoui***

A ma grand-mère, mes oncles, mes tantes, mes cousins. Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie

*A ma chère copine et notre major de promo **Jasmine**. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une amie sur qui je peux compter. Merci de m'avoir toujours soutenue et merci pour tous les bons moments passés ensemble.*

A mes binômes pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet.

*A mon encadrante "**Dr GACI Naouel**"*

*À Tous mes amies, mes proches et mes collègues de la promotion de master **BMM**.*

À tous mes enseignants durant les années d'études.

A moi-même

Anfel

Dédicaces

Tout au début, je tiens à remercier ALLAH de m'avoir donné du

Courage et de la patience afin de réaliser ce modeste travail que je dédie à :

_ Ma mère qui a toujours été à mes côtés

_ Mes frères et mes sœurs

_ Les filles de ma sœur Maya Ania et mon neveu Moundir

_ Mon cher Oussama, source de joie et de bonheur

*_ Mes amies NESSMA, MALAK, RAYEN, ABIR, et tous ceux qui m'ont encouragée,
soutenue et aidée de près ou de loin*

_ A mes camarades de ce travail Anfel et Marwa

_ A mon encadrante "Dr GACI Naouel"

Khadidja

Résumé

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est un nouveau coronavirus qui provoque une maladie nommée COVID-19, la pire pandémie de ce siècle. Compte tenu de l'urgence sanitaire qu'elle a engendrée par son taux de mortalité élevé et sa propagation rapide, un vaccin efficace est nécessaire en extrême urgence pour contrôler cette pandémie. En réponse à cela, un grand nombre de laboratoires de production pharmaceutique sont entrés en compétition afin de développer un vaccin efficace et sûr en peu de temps. Par conséquent, dix-neuf vaccins contre le SRAS-CoV-2 basés sur la souche d'origine sont entrés dans les études cliniques, dont neuf ont reçu une utilisation d'urgence ou une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Dans cette revue, différents points ont été abordés. Tout d'abord, nous avons montré l'intérêt de la vaccination dans la lutte contre les maladies infectieuses et contagieuses en général et le rôle qu'elle joue dans l'éradication de ses maladies (comme c'était le cas de la variole), ainsi que les différents types de vaccins et les différentes étapes et phases de leur fabrication. Après, nous avons décrit les caractéristiques biologiques de base du SARS-CoV-2 qui sont importantes pour la conception de vaccins et les principaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 issus des mutations. Puis, nous avons abordé les différents vaccins anti-COVID-19 administrés dans le monde et en Algérie. En fin, nous avons terminé par une estimation de l'efficacité de chaque vaccin anti-COVID-19 commercialisé avec un aperçu de la vaccination anti-COVID-19 en Algérie. Au total, l'objectif de notre travail est de décrire le rôle de la vaccination dans la lutte contre cette pandémie tout en vérifiant son efficacité.

Mots clés : SARS-CoV-2 ; pandémie, COVID-19 ; vaccin efficace ; urgence sanitaire

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a new coronavirus that causes a disease named COVID-19, the worst pandemic of this century. Considering the health emergency caused by its high mortality rate and rapid spread, an effective vaccine is urgently needed to control this pandemic. In response to this, a large number of pharmaceutical production laboratories entered into competition in order to develop an effective and safe vaccine in a short time. As a result, nineteen SARS-CoV-2 vaccines based on the original strain have entered clinical studies, nine of which have received emergency use or conditional marketing authorization. In this review, several points were discussed. First of all, we showed the interest of vaccination in the fight against infectious and contagious diseases in general and the role it plays in the eradication of these diseases (as was the case with smallpox), as well as the different types of vaccines, the different stages and phases of their manufacture. After that, we described the basic biological characteristics of SARS-CoV-2 that are useful for vaccine design and the main variants of concern in SARS-CoV-2 resulting from mutations. Then we discussed the different anti-COVID-19 vaccines administered around the world and in Algeria. At the end, we made an estimation of the effectiveness of each anti-COVID-19 vaccine marketed with an overview of anti-COVID-19 vaccination in Algeria. Overall, the objective of our work is to describe the role of vaccination in the fight against this pandemic while verifying its effectiveness.

The key words: SARS-CoV-2; pandemic; COVID-19; effective vaccine; health emergency

ملخص

فيروس كورونا 2 (SARS-CoV-2) المتسبب في متلازمة الجهاز التنفسي الحادة والحازمة هو فيروس كورونا الجديد المتسبب في مرض يسمى COVID-19، وهو أسوأ جائحة مست هذا القرن. نظرا إلى حالة الطوارئ الصحية الناجمة عن ارتفاع معدل الوفيات والانتشار السريع للفيروس، هناك حاجة ماسة إلى لقاح فعال للسيطرة على هذا الوباء. استجابة لذلك، دخل عدد كبير من مختبرات الإنتاج الصيدلاني في منافسة من أجل تطوير لقاح فعال وآمن في وقت قياسي. وعليه، تم إدخال تسعة عشر لقاحًا مضادًا لـ SARS-CoV-2 في الدراسات السريرية استنادًا إلى السلالة الأصلية، حيث تلقى تسعة منها استخدامًا طارئًا أو ترخيصًا تسويقيًا مشروطًا. في هذا الاستعراض، تم تناول عدة نقاط مختلفة. أولاً، أظهرنا بشكل عام أهمية التطعيم في مكافحة الأمراض المعدية والدور الذي يلعبه في القضاء على هذه الأمراض (كما كان الحال مع الجدري) وكذا أنواع اللقاحات المختلفة ومختلف مراحل تصنيعها. بعدها تطرقنا إلى الخصائص البيولوجية الأساسية لـ SARS-CoV-2 المهمة لتصميم اللقاح وكذا المتغيرات الرئيسية لـ SARS-CoV-2 المثيرة للقلق الناتجة عن الطفرات. ومن ثم ناقشنا اللقاحات المختلفة المضادة لـ COVID-19 التي يتم استعمالها في جميع أنحاء العالم وفي الجزائر. في الأخير، قمنا بتقدير فعالية كل لقاح مضاد لـ COVID-19 تم تسويقه مع نظرة عامة على التطعيم ضد وباء COVID-19 في الجزائر. بشكل عام، الهدف من عملنا هو وصف دور التطعيم في مكافحة هذا الوباء مع التحقق من فعاليته.

الكلمات المفتاحية: SARS-CoV-2؛ ، جائحة ، كوفيد-19؛ لقاح فعال، طوارئ صحية

Liste des abréviations

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AG : Antigène

APS : Algérie Presse Service

ARN: Acide RiboNucléique

B.1.1.529: omicron variant COVID-19

B.1.1.7: alpha variant COVID-19

B.1.351: beta variant COVID-19

B.1.617.2: delta variant

COVID-19: Coronavirus disease 2019

D614G' : acide aminé acide aspartique, en position 614 (D) est changé en glycine (G)

De l : délétion

E484K : lysine (K) a remplacé un acide glutamique (E) en position 484

ECR : essais contrôlés randomisés

EMA : Agence européenne du médicament

ENTV : Entreprise nationale de télévision

Ex : Exemple

L452R : remplace une arginine par une leucine en position 452

MERS-CoV: Middle East Respiratory syndrome-related coronavirus

N501Y : en position du 501 une tyrosine (Y) a remplacé une asparagine (N)

NSP : Non Structurel Protein

NTD : N Terminal Domain

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF: Open Reading Frame

P.1: gamma variant COVID-19

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

Protéine S: protein spike

RBD: Receptor Binding Domain

SAGE : Groupe Stratégique consultatif d'experts

SARS-CoV-1 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

T1001I : Substitution en position 1001, T→I

TLR : Récepteur de type péage

TMPRSS2 : Transmembrane protease serine 2

UV : Ultraviolet

VOC : Variants Of Concern

Liste des figures

Figure 1. Antigènes dans les vaccins.....	10
Figure 2. Les différents composants des vaccins.....	12
Figure 3. Présentation schématique de la structure du génome du SARS-CoV-2.....	19
Figure 4. Critères d'évaluation potentiels d'un vaccin COVID-19 efficace.....	41
Figure 5. Facteurs influençant l'efficacité du vaccin.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1. Noms des variants préoccupants du SARS-CoV-2.....	22
---	----

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Résumé	
Absract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur la vaccination	
I. Définitions.....	4
1. Vaccin.....	4
2. Vaccination.....	4
II. Historique.....	4
III. Les différents types de vaccin.....	6
1. Vaccins vivants atténués	6
2. Vaccins tués ou inactivés.....	7
3. Vaccins sous-unitaires.....	7
3.1. Anatoxines.....	7
3.2. Vaccins polysaccharidiques.....	8
3.2.1. Vaccins polysaccharidiques non conjugués.....	8
3.2.2. Vaccins polysaccharidiques conjugués.....	8
4. Vaccins associés.....	9
5. Vaccins recombinants.....	9
6. Vaccins à base d'acides nucléiques (approche génétique).....	9
IV. Étapes de fabrication d'un vaccin.....	10
1. Les composants d'un vaccin.....	10
a. Antigène.....	10

b. Conservateurs.....	11
c. Stabilisateurs.....	11
d. Surfactants.....	11
e. Substances résiduelles.....	11
f. Diluant.....	11
g. Adjuvant.....	11
2. Le développement des vaccins.....	12
a. La recherche initiale.....	12
b. Les études précliniques.....	12
c. Les études cliniques chez l'être humain.....	13
d.L'homologation.....	13
e. La commercialistaion.....	13
f. Les études de post-commercialisation (Phase IV).....	14
g. L'ajout du vaccin aux programmes de vaccination	14
V. But de la vaccination.....	14

Chapitre 2 : Le SARS-CoV-2 et ses variants

I. Définition du SARS-CoV 2	16
II. L'historique du SARS-CoV 2.....	17
III. Structure et génome du SARS-CoV-2	18
1. La protéine de pointe (S).....	18
2. La protéine E	19
3. La protéine N.....	19
IV. Cycle de réplication	19
V. Potentiel de mutation du SARS-CoV-2	21
1. Le variant alpha.....	22
2. Le variant beta	23
3. Le variant delta.....	24

4. Le variant omicron.....	24
----------------------------	----

Chapitre 3 : Les vaccins anti-COVID-19

I. Définition du vaccin anti COVID-19.....	26
II. Historique de la vaccination anti- COVID-19	26
III. Buts de la vaccination anti-COVID-19.....	28
IV. Les différents types des vaccins anti- COVID-19	29
1. Vaccins à microbe entier	29
1.1.Vaccins inactivés.....	29
a. Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Group)	29
b. Vaccin CoronaVac (Sinovac)	30
c. Vaccin Covaxin ou BBV152	31
1.2 Vaccins à vecteur viral.....	32
a. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca).....	32
b. Le vaccin Spoutnik (Gamaleya).....	34
c. Le Vaccin Janssen Ad26.COV2. S (Jonhson& Jonhson).....	35
2. Les vaccins à sous-unités protéiques.....	36
2.1. ... Vaccin Novavax (NVX-CoV2373).....	36
3. Les vaccins à ARNm (approche génétique)	37
3.1.Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)	37
3.2.Vaccin RNAm-1273 (NIAID – Moderna).....	39

Chapitre 4 : Estimation de l'efficacité de la vaccination anti-COVID-19

I. Définition de l'efficacité du vaccin.....	41
II. Comparaison de l'efficacité des différents vaccins anti-COVID-19 mis sur le marché mondial.....	42
1. Vaccins inactivés.....	42
1.1.Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Groupe).....	42
1.2.Vaccin Coronavac (Sinovac)	43

1.3. Vaccin Covaxin ou BBV152	43
2. Vaccins à vecteur viral.....	43
2.1. Vaccine AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca).....	43
2.2. Le vaccin Spoutnik (GAMALEYA).....	44
2.3. Le Vaccin Janssen Ad26.COV2. S (Jonhson& Jonhson).....	45
3. Vaccins à sous-unités protéiques.....	46
3.1. Vaccin Novavax.....	46
4. Les vaccins à ARNm.....	477
4.1. Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)	47
4.2. Vaccin RNAm-1273 (NIAID–Moderna).....	48
III. Aperçu de la vaccination anti-COVID-19 en Algérie.....	49
Conclusion.....	53
Références bibliographiques	54

Introduction

Selon l'*Organisation mondiale de la Santé*, la vaccination sauve la vie de 2 millions de personnes chaque année dans le monde. Elle consiste à administrer à une personne en bonne santé, une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux, ou bien certains de ses composants, ou encore du matériel génétique qui code pour un de ses composants. L'objectif est de déclencher une réponse immunitaire suffisante pour protéger l'individu vacciné contre les formes sévères d'une maladie (et réduire ainsi le risque d'hospitalisation et la mortalité associées à l'infection), voire lui éviter une infection ultérieure. La recherche vaccinale vise non seulement à développer de nouveaux vaccins, mais aussi à améliorer le confort, la tolérance et l'efficacité des vaccins déjà existants (**Inserm, 2022**).

Les premiers vaccins étaient destinés à prévenir les infections virales : la variole (Jenner, 1796) et la rage (Pasteur, 1885). Depuis lors, divers autres vaccins antiviraux et antibactériens ont été introduits en thérapeutique alors que la vaccination antivariolique a été suspendue en raison de la disparition de la maladie. Les vaccins peuvent être composés de la totalité d'une bactérie (ex : le BCG) ou d'un virus (ex : le ROR rougeole/oreillons/rubéole), d'une partie de ceux-ci (ex : le coqueluche acellulaire), d'une protéine (ex : l'anatoxine tétanique, exotoxine élaborée par *Clostridium tetani*) ou d'un ARN messager (ex : vaccin contre la COVID-19 Pfizer/BioNTech ou Moderna). Les protéines recombinantes sont des antigènes obtenus par génie génétique et ensuite purifiés (vaccins contre certains types de papillomavirus humains). Les vaccins vectorisés sont constitués par des virus inoffensifs et atténués, souvent des adénovirus contenant le matériel génétique de l'agent pathogène (ex : vaccin contre la COVID-19 AstraZeneca ou Janssen) (**Grimaldi, 2022**).

Généralement, on classe les vaccins en deux grandes familles : les vivants et les inertes (**Kristell, 2020**). Ils sont fabriqués selon plusieurs procédés. Ils peuvent contenir des virus vivants qui ont été atténués (affaiblis ou modifiés pour ne pas provoquer de maladie) ; organismes ou virus inactivés ou tués ; les toxines inactivées (pour les maladies bactériennes où les toxines générées par les bactéries, et non les bactéries elles-mêmes, provoquent la maladie) ; ou simplement des segments de l'agent pathogène (cela inclut à la fois les vaccins sous-unitaires et conjugués). Les différents types de vaccins nécessitent chacun des techniques de développement différentes (**The college of Physicians of Philadelphia, 2022**).

Les coronavirus sont un groupe de virus qui provoquent diverses maladies. Ils provoquent des maladies modérées à graves, telles que le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) **(Gralinski & Menachery, 2020)**.

Tous les virus, y compris le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), évoluent avec le temps et peuvent produire des variants **(Choi & Smith, 2021)**.

Comme les variants Alpha (britannique), Bêta (sud-africain), Gamma (brésilien), Delta (indien) et Omicron (découvert en Afrique du Sud), sont plus préoccupants parce qu'ils modifient la fameuse protéine S (spike), responsable en bonne partie de l'infectiosité du SRAS-CoV-2 **(Biron, 2022)**.

Il existe de nombreuses approches potentielles pour lutter pharmacologiquement contre la COVID-19 comme les vaccins injectables parmi lesquels se trouvent les vaccins à ARN - messenger comme ceux de BioNTech-Pfizer, Moderna, les vaccins à vecteurs viraux recombinants comme AstraZeneca, Sputnik et Jonhson& Jonhson, les vaccins à virus entier inactivé Covaxin, Sinovac, Sinopharm et les vaccins à sous-unités protéiques comme le Novavax **(Stéphane, 2021)**.

Ce travail a été réalisé dans le but de vérifier l'efficacité de la vaccination anti-COVID-19 vue le développement en un temps record des vaccins anti-COVID-19 en raison de l'urgence sanitaire mondiale qu'a créé cette nouvelle maladie émergente. Par conséquent, le travail a été divisé en quatre chapitres distincts, à savoir :

- Chapitre 1 : Généralités sur la vaccination
- Chapitre 2 : Le SARS-CoV-2 et ses variants
- Chapitre 3 : Les vaccins anti-COVID-19
- Chapitre 4 : Estimation de l'efficacité de la vaccination anti-COVID-19

Chapitre 1

Généralités sur la vaccination

I. Définitions

1. Vaccin

Le vaccin est une substance constituée de micro-organismes inoffensifs, c'est-à-dire des agents infectieux sous forme désarmée et par conséquent ne provoque pas de maladie, que l'on donne aux enfants ou aux adultes afin de les rendre immunisés et les protéger contre une maladie donnée. Grâce à la mémoire du système immunitaire, en cas d'une autre attaque ultérieure par cet agent infectieux, le système immunitaire pourrait défendre l'organisme de façon plus rapide en produisant des anticorps (des protéines qui sont les représentants de la défense active de l'organisme). L'agent pathogène va être neutralisé puis éliminé à l'aide de ces anticorps avant que la maladie ne se déclare. Il est à noter que chaque vaccin est caractéristique d'une maladie bien précise (**Thiébaux, 2021**).

Un vaccin, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « est une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps » (**OMS, 2020**).

2. Vaccination

La vaccination consiste en l'introduction dans un organisme vivant d'un agent (le vaccin) qui a la capacité d'induire une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse qu'elle soit d'origine bactérienne ou le plus souvent d'origine virale. Dans certains cas, une seule injection de vaccin est suffisante car l'immunité qui en résulte est définitive ; mais pour la majorité des vaccins, il est nécessaire de faire, après la première dose vaccinale (primovaccination), des rappels à des intervalles bien réguliers (tétanos tous les dix ans). Selon le calendrier vaccinal, la vaccination est obligatoire pour certaines maladies, à l'instar de la diphtérie, tétanos et la poliomyélite ; alors qu'elle est facultative pour d'autres (grippe saisonnière). Outre ce type de vaccination dite préventive (prophylactique), il existe un autre type de vaccination dite thérapeutique (vaccinothérapie), ou plus précisément immunothérapie (**Dictionnaire médical, 2022**).

II. Historique

Dès l'antiquité, on avait remarqué que certaines maladies infectieuses quand elles surviennent pour la première fois, ne récidivent jamais. Les premiers exemples d'immunisation contre une maladie concernent la variole. Connue

de longue date, aussi appelée « petite vérole », celle-ci refait surface au 17^{ème} siècle sous forme d'épidémies qui font chaque fois des milliers de victimes. Edward Jenner médecin de campagne en Angleterre et adepte de l'inoculation fit une observation. Le 14 mai 1796, il inocula une goutte de pus de ces pustules à un enfant (James Phipps). Un mois après avoir inoculé la vaccine il lui injecta du pus de variole sans déclencher de réaction. Quelques mois plus tard, il réitéra l'expérience avec le même succès et confirma ainsi l'immunité. Il s'agit de la première « vaccination ». Le contenu des pustules est ensuite prélevé et transmis au bras d'un autre patient et ainsi de suite. La variole fut un tel fléau pour l'humanité que les médecins de l'époque ont osé faire le premier test de vaccination sur un enfant sans garantie de succès (**LECLERC, 2011; OMS, 2022a**).

Au XIX siècle, Louis Pasteur, un docteur en sciences français, créa le premier vaccin atténué. En 1879, il explora le rôle des microbes dans la survenue des maladies contagieuses, en travaillant sur des animaux d'élevage. Il démontre que le choléra des poules est dû à une bactérie. En 1881, il développa selon le même principe la vaccination contre le charbon des moutons. Il énonça en 1881 le principe de la vaccination comme étant « des germes affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle » (**LECLERC, 2011; Dambroise, 2018**).

Après avoir mis au point un autre vaccin animal atténué contre la maladie du charbon, Pasteur orienta ses recherches vers la vaccination humaine. Il se penche sur une maladie touchant à la fois l'animal et l'homme : la rage. En Juillet 1885, Pasteur injecta pour la première fois le traitement contre la rage en post-exposition par la vaccination à l'enfant Joseph Meister mordu par un chien. Après une commission d'enquête internationale, l'efficacité du vaccin antirabique est confirmée (**Lefèvre, 2007 ; Leclerc, 2011**).

La découverte de Louis Pasteur provoqua un afflux mondial de candidats à la vaccination et fut à l'origine d'une succession d'innovation d'autres vaccins par d'autres chercheurs. En 1884, Koch découvre le vibron cholérique. Puis Ferran et Haffikine en 1892 essayent d'immuniser les sujets par les bacilles vivants. En 1896, Wrigth essaya chez l'homme le premier vaccin tué anti typhoïdique, et en 1915, Widal suggéra l'emploi d'une vaccination triple associant au bacille d'Eberth, les bacilles paratyphoïdiques A et B. En 1923, la vaccination anticoquelucheuse est découverte par Madesen et Ramon découvra l'anatoxine diphtérique puis tétanique. Ils découvrirent également comment le corps se

protège contre la maladie : en fabriquant des anticorps. Tout cela ouvrit la voie à la production de vaccins contenant des « anatoxines » qui sont des toxines modifiées pour leur faire perdre leur toxicité. En 1932, un vaccin contre la fièvre jaune de Sellard et Laigret est mis au point. En 1937, un vaccin contre la grippe a été préparé. En 1957, Sabin administra pour la première fois le premier vaccin injectable contre la poliomyélite. Quelques années après, le médecin polonais Albert Sabin en proposa une forme orale. En 1958, la culture du virus de la rougeole a permis l'obtention de vaccins vivants atténués, d'abord le vaccin Edmonston B puis celui de Schwarz. En 1969, le vaccin contre la rubéole et les oreillons est mis au point. En 1976, c'est le vaccin anti- hépatite B qui est préparé. Les progrès en matière de synthèse artificielle et les travaux sur les capsules qui entourent les bactéries conduisent peu après à la mise au point de vaccins contre les pneumocoques, les méningocoques A et C et l'*Haemophilus influenzae* de type b, responsables d'infections graves comme les méningites (Guérin, 2005; lombard et al., 2007; Ajjan, 2011).

III. Les différents types de vaccin

1. Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont constitués d'agents qui ont conservé leur pouvoir infectieux mais qui ont été atténués par culture pour le moment, et par modification génétique dans le futur. Qu'il peut se répliquer plusieurs fois dans le corps et générer une réponse immunitaire sans provoquer la maladie, à l'instar des vaccins contre : la varicelle, la rougeole, les oreillons, et la rubéole (ROR), le rotavirus, le BCG, le vaccin antipoliomyélitique Sabin oral et celui contre la fièvre jaune. Cette catégorie de vaccins est très efficace dans les infections qui induisent principalement une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils déclenchent l'apparition d'anticorps comme le ferait une infection naturelle asymptomatique. Une seule injection suffit en général, mais pour un patient répondant mal, des revaccinations peuvent être nécessaires. Pour obtenir un vaccin vivant atténué, généralement on utilise directement le pathogène concerné que l'on cherche à adapter ou à modifier à l'aide de différentes techniques, telles que les passages successifs sur un organisme différent de l'organisme naturellement atteint ou la culture sur des cellules provenant d'un organisme différent. Le principe de ce type de vaccins est donc l'atténuation du pouvoir pathogène d'un agent virulent (bactérie ou virus) obtenu d'un sujet infecté par affaiblissement de ce dernier.

Les vaccins vivants atténués ne provoquent généralement pas de maladie chez les vaccinés qui ont un système immunitaire sain. En cas d'administration à une personne dont la réponse du système immunitaire est altérée, il peut provoquer une maladie grave en raison de la réplication incontrôlée du virus vaccinal(**Roussey, 2000; Gaudelus, 2009**).

2. Vaccins tués ou inactivés

Les vaccins tués sont conformés de virus ou de bactéries qui sont cultivés en masse et inertes grâce à des traitements spécifiques (formol, propiolactone, phénol, chaleur, rayons UV). En 1897, il a été prouvé par Almroth Wright que la charge d'antigènes injectés qui booste l'immunité et par conséquent des anticorps sont produits et une résistance de l'organisme à l'infection est obtenue. Etant donné que la quantité des germes utilisés était trop faible ainsi que le nombre d'injections insuffisant, Pasteur n'arrivait pas à obtenir de réaction immunitaire par ce procédé. Les vaccins inactivés demandent fréquemment de nombreuses doses. Quelques-uns peuvent avoir la possibilité de nécessiter des doses en plus (des rappels) afin d'assurer une immunité durable contre la maladie (**Hannoun, 1999**).

Il est à noter que ces vaccins sont dépourvus de tout risque associé au caractère infectieux. De faibles réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité au site d'injection, ou encore une fébricule temporaire sont les effets indésirables que peuvent induire ces préparations et par conséquent, ils peuvent tous être utilisés chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées en toute sécurité (**Hannoun, 1999**).

Pour une meilleure efficacité, il est nécessaire d'associer ces vaccins à un adjuvant (sel d'aluminium) afin de retenir les antigènes suffisamment longtemps au site d'injection et de fournir des signaux de différenciation et d'activation aux monocytes et aux cellules dendritiques. L'attraction des cellules inflammatoires et leur activation par la combinaison antigène-adjuvant sont responsables des signes inflammatoires locaux parfois observés au point d'injection, à savoir : la rougeur, la chaleur et la douleur (**Hannoun, 1999**).

3. Vaccins sous-unitaires

Ces vaccins comprennent des protéines ou des sucres dérivés de l'organisme infecté.

3.1 Anatoxines

Selon la pharmacopée européenne (2009), les anatoxines sont des substances « préparées à base de toxines par réduction de leur toxicité à un niveau non décelable ou par

neutralisation complète de cette toxicité aux moyens de méthodes physiques ou chimiques, tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates. Les toxines sont obtenues à partir de souches sélectionnées de micro-organismes. La méthode de préparation est choisie de façon à transformer de manière irréversible la toxine en anatoxine. Les anatoxines sont purifiées. La purification est effectuée avant et/ou après détoxification. Les vaccins anatoxiniques peuvent être adsorbés » (**Moulin, 1996**).

La diphtérie et le tétanos sont deux maladies infectieuses dont les bactéries en cause élaborent des toxines (endotoxine pour la diphtérie et exotoxine pour le tétanos), ces dernières sont à l'origine des symptômes. En conséquence, elles peuvent être prévenues par ce genre de vaccination (**Moulin, 1996**).

3.2 Vaccins polysaccharidiques

Les vaccins polysaccharidiques, ou polyosidiques, sont constitués de substances pouvant être extraites de la capsule de certaines bactéries et qui, comme les protéines, sont antigéniques, c'est à dire qu'ils induisent la formation d'anticorps protecteurs (**Hannoun, 1999**).

Il existe deux types de vaccins polysaccharidiques : non conjugués et conjugués.

3.2.1 Vaccins polysaccharidiques non conjugués

Avec ce genre de vaccin une seule injection sous-cutanée ou intramusculaire est suffisante pour l'obtention d'une réponse immunitaire. Néanmoins, les anticorps ne persistent pas longtemps : ils décroissent en général en quelques mois. Cela se traduit par l'absence de réponse mémoire. Il y a aussi absence de réponse immune à ces immunogènes chez l'enfant de moins de deux ans par immaturité thymique. Le Pneumo 23® est un exemple de vaccin polysaccharidique non conjugué (**Hannoun, 1999**).

3.2.2 Vaccins polysaccharidiques conjugués

Avant l'âge de 18-24 mois, seuls les antigènes protéiques sont capables de déclencher une réponse immunitaire durable. Le couplage par une liaison covalente du polysaccharide à une protéine transforme le polysaccharide en immunogène T-dépendant capable de provoquer une réponse anticorps dès la première immunisation ainsi qu'un effet rappel lors d'une immunisation ultérieure. De ce fait, ces vaccins sont aussi bien adaptés aux adultes

qu'aux enfants en bas âge. Le vaccin anti*hæmophilus influenzae* b est un exemple de vaccin polysaccharidique conjugué (**Segalard et Chulia, 1999**).

4. Vaccins associés

Le fait de mélanger plusieurs vaccins pour immuniser en une seule fois contre plusieurs maladies, facilite énormément la mise en œuvre du calendrier de vaccination. Cependant, il y a des limites quant au nombre de valences utilisables en même temps, car il peut apparaître des interférences (**Segalard et Chulia, 1999**).

Dès 1926, il a été démontré que l'association ne diminuait non seulement pas la valeur antigénique de chacun des vaccins, mais que le plus souvent elle la renforçait de sorte que l'immunité finalement obtenue pour chacun des antigènes était supérieure à ce qu'elle aurait été après les mêmes doses injectées isolément (**Lépine, 1975**).

5. Vaccins recombinants

Après la reconnaissance du gène codant la protéine immunogène chez l'agent infectieux, ce gène est intégré dans le génome d'une cellule animale, d'une levure, d'une bactérie ou bien d'un virus. In vitro, cette cellule synthétisera des fractions antigéniques qui, après purification et extraction, formeront la matière première des vaccins. Ce processus est actuellement appliqué afin de fabriquer des vaccins anti hépatite B et anti papillomavirus (**Inpes, 2012**).

6. Vaccins à base d'acides nucléiques (l'approche génétique)

L'ADN et l'ARN sont les instructions que les cellules utilisent pour fabriquer des protéines. Dans les cellules, l'ADN est d'abord transformé en ARN messager, qui est ensuite utilisé comme modèle pour fabriquer des protéines spécifiques (**OMS, 2021b**).

Un vaccin à base d'acides nucléiques fournit un ensemble spécifique d'instructions aux cellules, que ce soit sous forme d'ADN ou d'ARNm, pour que celles-ci fabriquent la protéine spécifique que nous souhaitons que le système immunitaire puisse reconnaître et combattre (**OMS, 2021b**).

La technique à base d'acides nucléiques est une nouvelle façon de développer des vaccins. Avant la pandémie de COVID-19, aucun vaccin de ce type n'avait encore été soumis au processus complet d'approbation pour une utilisation chez l'homme, bien que certains vaccins à ADN, y compris contre certains cancers, faisaient l'objet d'essais sur l'homme. En raison de la pandémie, la recherche dans ce domaine a progressé très

rapidement et certains vaccins à ARNm contre la COVID-19 obtiennent une autorisation d'utilisation d'urgence, ce qui signifie qu'ils peuvent désormais être administrés à des personnes, au-delà d'une utilisation uniquement dans le cadre d'essais cliniques (OMS, 2021b).

IV. Étapes de fabrication d'un vaccin

Les vaccins sont parmi les produits les plus difficiles à développer dans le pharmaceutique (10 à 20 ans). Leur fabrication est un processus long et complexe, nécessitant un très haut niveau d'expertise.

1. Les composants d'un vaccin

Les vaccins contiennent de minuscules fragments de virus, de bactérie à l'origine d'une maladie donnée ou les schémas de fabrication de ces minuscules fragments. Ils contiennent également d'autres composants qui garantissent l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Ces derniers sont présents dans la plupart des vaccins et sont utilisés depuis des décennies dans des milliards de doses de vaccins. Chaque composant d'un vaccin a une fonction précise, et chaque composant est testé au cours du processus de fabrication. Tous les composants sont testés pour garantir leur innocuité (OMS, 2022a).

a. Antigène

Selon l'OMS, 2022 : « Tous les vaccins contiennent un composant actif (l'antigène) qui déclenche une réponse immunitaire, ou le schéma de fabrication du composant actif. L'antigène peut être une petite partie de l'organisme à l'origine de la maladie, comme une protéine ou un sucre, ou il peut s'agir de l'organisme entier sous une forme atténuée ou inactive » (OMS, 2022a).

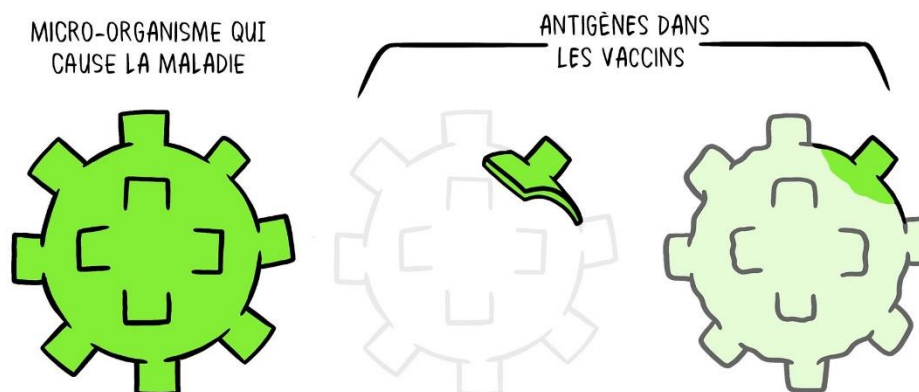


Figure 1. Antigènes dans les vaccins (OMS, 2022a).

b. Conservateurs

Leur rôle est d'empêcher la contamination du vaccin après l'ouverture du flacon, si celui-ci contient plusieurs doses. Certains vaccins ne contiennent pas de conservateurs car ils sont monodoses et les flacons sont éliminés après l'administration de la dose unique. Le conservateur le plus couramment utilisé est le 2-phénoxyéthanol, il est peu toxique pour l'homme (OMS, 2022a).

c. Stabilisateurs

Servent à empêcher les réactions chimiques à l'intérieur du vaccin et empêchent les composants du vaccin de se fixer sur le flacon de vaccin. Les stabilisateurs peuvent être des sucres (lactose, saccharose), des acides aminés (glycine), de la gélatine et des protéines (albumine humaine recombinante, dérivée de la levure) (OMS, 2022a).

d. Surfactants

Les surfactants permettent l'homogénéisation des composants du vaccin. Ils empêchent la sédimentation et l'agglutination des éléments qui se trouvent sous la forme liquide du vaccin (OMS, 2022a).

e. Substances résiduelles

Les substances résiduelles sont des quantités minimales de nature diverse en fonction du processus de fabrication utilisé et qui ne sont pas des composants actifs du vaccin final. Elles peuvent inclure des protéines d'œuf, des levures ou des antibiotiques (OMS, 2022a).

f. Diluant

Il s'agit d'un liquide utilisé pour diluer un vaccin à la concentration voulue juste avant son usage, le plus souvent c'est une eau stérile (OMS, 2022a).

g. Adjuvant

Certains vaccins contiennent également des adjuvants pour améliorer la réponse immunitaire au vaccin, parfois en prolongeant la présence du vaccin au point d'injection ou en activant les cellules immunitaires locales. L'adjuvant peut être une quantité infime de sels d'aluminium (comme le phosphate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium ou le sulfate d'aluminium et de potassium). Il a été démontré que l'aluminium ne provoque pas de

problèmes de santé à long terme, et les humains ingèrent régulièrement de l'aluminium par la consommation d'aliments et de boissons » (OMS, 2022a).

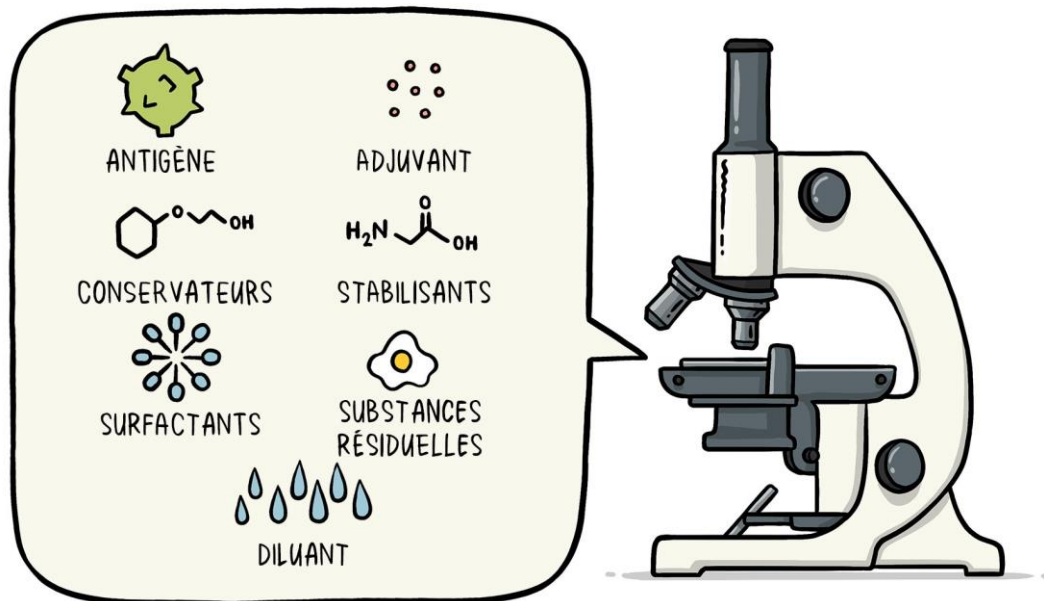


Figure 2. Les différents composants des vaccins (OMS, 2022a).

2. Le développement des vaccins

Selon Desjardins (2020) : « Normalement, il faut jusqu'à dix ans pour passer de la recherche initiale à la distribution d'un vaccin à grande échelle. Selon le site de la chaîne de télé History, le vaccin contre les oreillons aurait été, en 1967, le plus rapide de l'histoire à être homologué, après seulement 4 ans ».

a. La recherche initiale

D'abord, il faut comprendre la maladie, identifier le pathogène et les mécanismes de défense immunitaires. Il faut ensuite déterminer ses propriétés génétiques et biochimiques et savoir comment il se reproduit. Enfin, il faut établir un modèle animal qui reproduit l'infection chez l'humain, puis trouver et concevoir la substance qui déclenchera la bonne réponse immunitaire (Desjardins, 2020).

b. Les études précliniques

Une fois la substance clef mise au point, on a un candidat vaccin. Il s'agit à présent de le tester sur des animaux, démontrer son efficacité, sa stabilité, son innocuité et

sélectionner l'immunostimulant approprié (adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire) (Desjardains, 2020).

c. Les études cliniques chez l'être humain

Viennent ensuite les études chez les humains qui se divisent en 3 phases qui sont :

- *Phase I* : des tests avec le vaccin pilote sont fait sur des petits groupes d'humains (20 à 100 volontaires sains). La réponse immunitaire est mesurée selon différentes doses. On évalue la sécurité et récolte le plus de données possibles ;
- *Phase II* : le vaccin est testé sur des groupes plus étendus (entre 50 et 500 volontaires sains), puis un calendrier est déterminé avec les doses optimales.
- *Phase III* : des tests sont fait sur de très larges groupes (entre 500 et 10 000 personnes volontaires sains : 50 % recevront le vaccin, 50 % un placebo). On mesure ainsi régulièrement, sur plusieurs mois, l'efficacité du vaccin par des tests sérologiques. Puis on établit la liste des effets secondaires (inflammation, fièvre, troubles allergènes et articulaires, etc.). Cet enjeu est crucial dans la phase 3 : par exemple, un effet secondaire qui ne surviendrait que chez une personne sur 500 pourrait échapper aux écrans radars lors des phases 1 et 2. C'est dans ce contexte qu'il est fréquent qu'une étude de phase 3 soit temporairement interrompue, le temps de s'assurer qu'un problème apparu chez un patient n'a pas été causé par le vaccin (Desjardains, 2020).

d. L'homologation

Une fois ces trois phases terminées, les vaccins doivent être homologués par les autorités de santé. Celles-ci analysent les données scientifiques des études cliniques afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du vaccin, ce qui prend normalement une soixantaine de jours. Une fois l'homologation obtenue, la société pharmaceutique peut commercialiser le vaccin (Desjardains, 2020).

e. La commercialisation

Enfin, les vaccins peuvent être commercialisés. La production industrielle est donc lancée et les vaccins sont ensuite livrés aux cliniques médicales, hôpitaux et agences de santé internationales, là où est inoculée la population cible, sous supervision des autorités de santé (Desjardains, 2020).

f. Les études de post-commercialisation (phase IV)

Les études de phase IV consistent à observer ce qui se passe sur le terrain, c'est à dire la mesure de l'efficacité du vaccin et ses effets secondaires et la surveillance également des complications de santé secondaires à l'interaction avec d'autres vaccins ou médicaments (Desjardains, 2020).

g. L'ajout du vaccin aux programmes de vaccination

L'homologation d'un vaccin n'entraîne pas nécessairement son utilisation dans un programme de vaccination offert gratuitement à la population. Un tel programme doit avoir des objectifs de santé publique, soit l'**éradication**, l'**élimination** ou le **contrôle** d'une maladie et offrir des stratégies pour les atteindre. Ces trois objectifs peuvent être définis comme suit :

- *Eradication* : Disparition définitive d'une maladie infectieuse sur toute la planète.
- *Elimination* : La maladie peut se transmettre, mais ne cause pas d'épidémies.
- *Contrôle* : Réduction de la mortalité, des hospitalisations ou des complications associées à une maladie (Gouvernement du Québec, 2022).

V. But de la vaccination

Les vaccins faisant partie du calendrier vaccinal confèrent une immunité contre des maladies pouvant être mortelles ou très graves, contagieuses ou non, soit parce qu'il n'existe pas de traitement efficace contre elles ou que ce traitement n'est pas toujours pleinement efficace. Par exemple, le tétanos n'est pas contagieux, mais il est toujours potentiellement mortel. La diphtérie, qui était très fréquente chez les enfants avant la vaccination, est également difficile à traiter. La vaccination a aussi permis d'éradiquer des maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement. C'est le cas de la variole, officiellement éradiquée de la planète en 1980 (Gagneur, 2021).

Ainsi, les trois principaux objectifs des programmes de vaccination sont :

- Éradication de la maladie : Disparition mondiale et définitive de la maladie, à l'instar de la variole qui est la seule maladie déclarée officiellement éradiquée en

1980 ; comme il est prévu, au cours des prochaines années, d'éradiquer la poliomyélite.

- Élimination de la maladie : Absence de transmission soutenue (endémique) de la maladie. L'élimination survient lorsque la proportion d'individus susceptibles de transmettre la maladie est suffisamment faible dans la population pour empêcher une transmission soutenue de la maladie. C'est le cas de la poliomyélite sur plusieurs continents et de la rougeole dans les Amériques.
- Diminution des impacts de la maladie : Réduction de la mortalité, des hospitalisations ou des complications associées à la maladie. Les programmes de vaccination contre la coqueluche, la varicelle et la grippe diminuent les impacts de ces maladies (**Gouvernement du Québec, 2022**).

Chapitre 2

Le SARS-CoV-2 et ses variants

I. Définition du SARS-CoV 2

Le SARS-CoV 2 est un virus de la grande famille des Coronavirus (virus entourés d'une " couronne " sous microscope). Plusieurs coronavirus sont des virus respiratoires saisonniers communs causant des syndromes grippaux pendant l'hiver, mais des formes plus graves à l'origine des épidémies sont apparues ces dernières années" :

- Le SARS-CoV ou SRAS (le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003
- Le MERS-CoV (le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui sévit de manière sporadique depuis 2012.

Chez l'homme, avant 2019, six espèces de coronavirus sont connues : des hCoV saisonnières (229E, OC43, NL63, HKU1) et des CoV émergents comme le SARS-CoV dont la létalité est de 10% et le MERS-CoV dont la létalité est de 35%. En décembre 2019, le SARS-CoV 2, responsable de la pandémie actuelle de la COVID-19, est apparu (**Blaize, 2021**).

Après avoir été nommé dans un premier temps "nCoV-2019" ("n" pour "nouveau" et "cov" pour "coronavirus") le coronavirus responsable de la pandémie COVID-19 a été nommé « SARS-CoV 2 » le 11 février 2020 par le comité international de taxinomie des virus (ICTV) :

- SARS → pour " Syndrome Aigu Respiratoire Sévère" ("*Severe Acute Respiratory Syndrome* " en anglais).
- CoV → pour "Corona Virus".
- 2 → parce que le virus est génétiquement apparenté au coronavirus responsable de l'épidémie de SARS en 2003 (**Blaize, 2021**).

Le SARS-CoV 2 est un virus à ARN enveloppé dont le génome (30 kilobases) code pour 15 gènes parmi lesquels, 4 représentent des protéines de structure, à savoir : une protéine de surface appelé Spike (S), une protéine membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une la dernière une protéine de nucléocapside (N). Ce génome dispose 79 % d'analogie avec le SARS-CoV et 52% d'analogie avec le MERS-CoV (**Inserm, 2021**).

II. L'historique du SARS-CoV 2

Les premiers cas ont été détectés en Chine à la mi-décembre 2019, dans un hôpital de Wuhan dans la province de Hubei, grande plate-forme commerciale avec un aéroport international. Le génome du SARS-CoV-2 a été rapidement séquencé ce qui a mis en évidence sa forte ressemblance avec le coronavirus à l'origine de la première épidémie de SARS en 2002, un virus passé de la chauve-souris à l'homme via l'infection intermédiaire de civettes, des petits carnivores vendus sur les marchés en Chine. L'enquête pour comprendre l'origine du SARS-CoV-2, s'est donc orientée vers les marchés, zones de forte densité humaine et où sont vendus beaucoup d'animaux domestiques et sauvages, parmi lesquels : chauve-souris, serpents et pangolins (petits mammifères) (Mylène, 2022).

Un virus, c'est un support d'information génétique (un ARN dans le cas du coronavirus) dans une enveloppe protéique. Les analyses génétiques des virus infectant les chauves-souris d'une part et les pangolins d'autre part laissent supposer aujourd'hui qu'il pourrait y avoir eu une recombinaison génétique entre un coronavirus de chauve-souris (96 % d'identité avec SARS-CoV-2) et un coronavirus de pangolin (91 % d'identité). Les virus, lorsqu'ils infectent un organisme pour s'y reproduire, ont en effet la capacité de muter ou de recombiner entre virus proches. A la faveur de ces changements génétiques, les virus peuvent acquérir la capacité d'infecter de nouveaux hôtes, par exemple ici l'humain. Le coronavirus à l'origine du SARS-CoV-2 nous vient donc du monde animal, il infectait les chauves-souris et il est probablement passé par un hôte animal intermédiaire comme le pangolin ou un autre animal pour créer un nouveau virus capable d'infecter l'homme (Mylène, 2022).

La plupart des premiers cas déclarés concernait des personnes ayant visité un marché d'animaux vivants. L'hypothèse d'une zoonose (maladie transmise par les animaux) est donc retenue. La transmission interhumaine a été établie après et on estime qu'en l'absence de mesures de contrôle et de prévention, chaque personne infectée peut contaminer entre 2 et 3 personnes. La transmission se réalise par voie aérienne (gouttelettes de postillons émises lors de la toux mais aussi lors de la parole) et passe par un contact étroit (moins d'un mètre) et durable (au moins 15 min) avec un sujet contagieux. Des particules d'une taille moindre peuvent aussi être émises sous forme d'aérosols lors de la parole, cela explique que le virus a la capacité de persister en suspension dans l'air dans une pièce fermée (d'où la nécessité du port du masque). Enfin le virus peut garder son caractère infectieux pendant quelques

heures sur les surfaces inertes d'où la possibilité de sa transmission par les mains ce qui justifie le respect de l'hygiène des mains (**Institut Pasteur, 2021**).

Beaucoup de recherches affirment que la chauve-souris est le réservoir éventuel du SARS-CoV-2. Cependant, rien ne démontre que la provenance du (SARS-CoV-2) correspond au marché de fruits de mer de Wuhan. Le réservoir naturel d'une grande variété de CoV est les chauves -souris, y compris les virus de type SARS -CoV et de type MERS-CoV (**Lescure et al., 2020**).

Concernant les hôtes il y'a les hôtes naturels qui sont : l'être humain, la civette palmiste à masque (*paguma larvata*), le chien viverrin (*Nyctereutes procyinoides*), le blaireau, Furet de chine (*Melogole moschata*), le chat et le cochon. Aussi il y a les hôtes expérimentaux qui sont représentés par le primate non humain, la volaille le furet, le hamster doré, le cobaye commun, la souris et le rat (**Martina, 2003; Guan, 2003; Swayne et al., 2004; Weingartl et al., 2004; Wang, 2006; Donaldson et al., 2010**).

III. Structure et génome du SARS-COV2

Les coronavirus sont des virus enveloppés, plutôt sphériques, entre 80 et 200 nm de diamètre. La protéine S (spike) forme une large couronne à sa surface, d'où le préfixe latin corona. La protéine N se lie à l'acide ribonucléique génomique (ARN) pour former la nucléocapside. 2-Protéines M et E qui composent la matrice et l'enveloppe. La taille du génome du SARS-CoV-2 récemment séquencé est d'environ 29,9 kb (**Lu et al., 2020**). Le SARS-CoV-2 contient quatre protéines structurales (S, E, M et N) et 16 protéines non structurales (nsp1 -16) (**Naqvi et al.,2020**).

1. Protéine de pointe (S)

La glycoprotéine de pointe homotrimérique (protéine S) dépassant de la surface du virus est la première ancre de cellule hôte pour le virus. La protéine SARS-CoV-2 S partage environ 77 % d'identité de séquence avec la protéine SARS-CoV S et partage le récepteur ACE2 humain pour l'entrée du virion dans les cellules hôtes (**Wang, 2020; Zhou et al, 2020**). La protéine M (pour membrane) possède trois domaines transmembranaires et donne sa forme au virus.

2. La protéine E (pour enveloppe)

Elle est nécessaire à l'assemblage et à la libération des particules virales hors de la cellule infectée (Cossart, 2021).

3. La protéine N (pour nucléoprotéine)

Cette protéine se lie à l'ARN génomique pour former un complexe ribonucléoprotéique impliqué dans le bourgeonnement de nouveaux virions dans la cellule (Cossart, 2021).

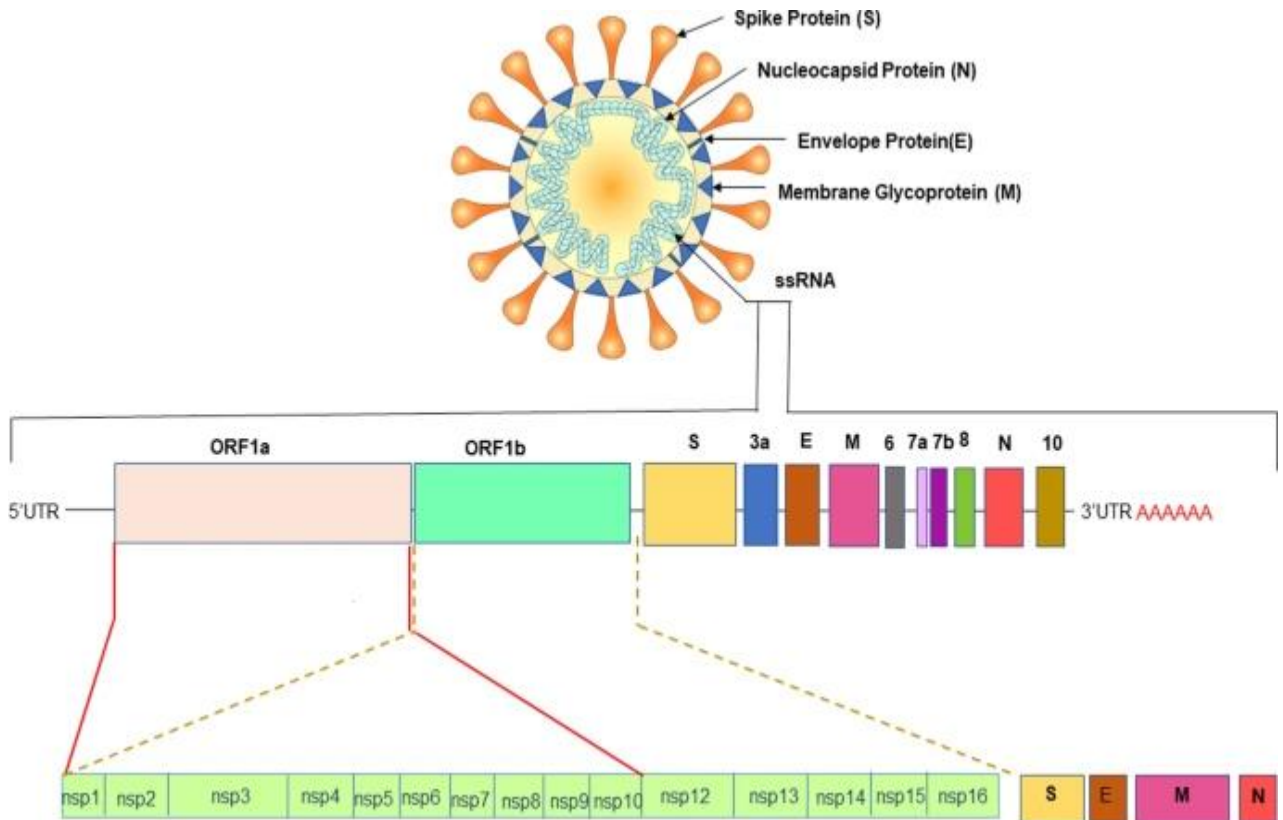


Figure 3. Présentation schématique de la structure du génome du SARS-CoV-2 (Rastogi et al., 2020).

IV. Cycle de réplication

Le cycle de réplication virale du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes comprend les étapes d'attachement, de pénétration et de décapsidation, suivi d'une synthèse des macromolécules (acides nucléiques et protéines) qui se fait en trois étapes : précoce, immédiate, et tardive. Cette synthèse permettra l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux. Une lyse des cellules des voies respiratoires infectées par le virus se fait concomitamment à la libération

des virions. La pénétration du virus dans la cellule se fait par son attachement spécifique au récepteur ACE2 de la cellule hôte suite à une interaction de haute affinité entre la protéine Spike du SARS-CoV2 et l'ACE2, ce dernier est une métalloprotéase dont la fonction première est la conversion de l'angiotensine II en angiotensine 1-7. En effet, la protéine Spike comporte deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 assure la liaison du virus au récepteur ACE2 de la cellule hôte et la sous-unité S2 permet la jonction de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire (**Wang, 2020; Zhou et al., 2020**).

Dans le virus SARS-CoV-2, il a été démontré qu'un changement conformationnel de la protéine Spike se fait suite à la liaison de la sous unité S1 au récepteur ACE2, ce qui aboutit à l'exposition de la sous unité S2 puis l'endocytose et la fusion membranaire suite à l'activation de la protéine S (**Wilde, 2018; Wit, 2016**).

La protéase membranaire 23 TMPRSS2 permet l'activation de la protéine S par son clivage à la jonction S1/S2 et un autre site de S2 (**Hoffmann et al., 2020**).

Dans le cas du SRAS-CoV2, un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale est assuré par l'ajout d'un site de clivage furine (**Coutard, 2020 ; Walls et al., 2020**), ce qui explique la majoration du potentiel infectant du virus. Afin d'infecter les cellules qui n'expriment pas le récepteur ACE2, le SARS-CoV-2 utilise d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S, comme il est établi sur des lymphocytes T *in vitro* (**Wang, 2020**).

Après la fusion membranaire et la libération de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, le gène réplicase (orf 1a et orf 1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab qui sont clivées par la protéase encodée par orf 1a en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) qui permettent la formation d'un vaste complexe de transcription et de réplication (**Wilde, 2018; Wit, 2016**).

Ce complexe protéique permet à la fois la réplication de l'ARN viral et la production de protéines structurales virales via la synthèse d'ARN sous-génomique. Enfin, l'assemblage de l'ARN génomique synthétisé avec la protéine N permet la formation de la nucléocapside





qui s'assemble elle-même avec des glycoprotéines d'enveloppe pour donner le bourgeonnement de nouvelles particules virales (Wit, 2016).

V. Potentiel de mutation du SARS-CoV-2

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, mutent avec le temps. La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'impact sur les propriétés du virus. Cependant, certaines mutations peuvent affecter les propriétés du virus et influencer, par exemple, sur la facilité de la transmission, la virulence ou l'efficacité des vaccins, des médicaments, des outils de diagnostic ou des autres mesures sociales et de santé publique. Le SARS-CoV-2 comme tous les virus à ARN, se réplique dans l'organisme hôte qu'il infecte. Cette multiplication s'accompagne de quelques « modifications » du génome, encore appelées mutations. Parfois, une mutation peut conduire à l'émergence d'une nouvelle souche du virus, légèrement différente, que l'on appelle un variant (OMS, 2022b).

L'OMS suit et évalue l'évolution du SARS-CoV-2 depuis janvier 2020, en collaboration avec ses partenaires. L'apparition, fin 2020, de variants qui présentaient un risque accru pour la santé publique mondiale a conduit à caractériser *des variants à suivre* et *des variants préoccupants*, afin de hiérarchiser les activités de surveillance et de recherche au niveau mondial pour orienter la riposte à la pandémie de COVID-19. Les variants du SARS-CoV-2 dit « préoccupants » (« *variants of concern* » ou VOC, en anglais) sont renommés par l'OMS avec l'alphabet grec en : *Alpha* (B.1.1.7), *Beta* (B.1.351), *Gamma* (P.1), *Delta* (B.1.617.2) et *Omicron* (B.1.1.529). Ces souches présentent majoritairement des modifications du gène S par rapport à la souche de référence (Wuhan) (OMS, 2022b).

Tableau 1. Noms des variants préoccupants du SARS-CoV-2 (OMS, 2022b).

Variants préoccupants		
Nom donné par l'OMS	Nom scientifique	Pays où la présence est enregistrée pour la première fois
Alpha	B.1.1.7	 Royaume-Uni
Beta	B.1.351	 Afrique du Sud
Gamma	P.1	 Brésil
Delta	B.1.617.2	 Inde
Omicron	B.1.1.529	Plusieurs pays

1. Le variant alpha

Le variant alpha du coronavirus est découverte pour la première fois au Royaume-Uni au printemps 2020 et est habituellement appelée B.1.1.7 car elle appartient à la "lignée "B.1.1.7", une branche particulière du virus SARS-CoV-2, ou 20I/501Y.V1. Le variant alpha a été officiellement identifiée comme un variant préoccupante par l'organisme gouvernemental britannique « Public Health England » en décembre 2020. Elle était appelée variant Kent avant que l'OMS ne la renomme le variant alpha en mai 2021. Le variant alpha a 17 mutations par rapport au virus SARS-CoV-2 original découvert pour la première fois à Wuhan, en Chine. Huit d'entre elles modifient la forme de la protéine de pointe externe du virus (Le page & Namara, 2022).

En comparaison avec les virus ancestraux contenant la mutation D614G, la variante Alpha a accumulé 23 mutations. Parmi ces mutations, 14 sont non synonymes : [T1001I, A1708D et I2230T] dans le cadre de lecture ouvert ORF1ab ; [N501Y, A570D, P681H,

T716I, S982A et D1118H] dans la protéine S ; [Q27stop, R52I et Y73C] dans ORF8 ; et [D3L et S235F] dans la protéine de la nucléocapside (N) ; six sont synonymes : [C913T, C5986T, C14676T, C15279T et T16176C] dans ORF1ab ; et [T26801C] dans le gène M (membrane); et trois sont des délétions : [SGF 3675-3677del] dans ORF1ab ; et [H69-V70del et Y144del] dans la protéine S (**Mohammadi et al., 2021**).

Ces mutations n'ont pas eu un impact important sur les symptômes causés par la variante alpha par rapport à ceux précédemment liés à la souche initiale de Wuhan, tels que la toux persistante et la fièvre. La majeure différence entre ce variant et la forme classique du SARS-CoV-2, est son niveau de contagiosité qui est estimé à 30-70 % de plus. Une étude anglaise indique que le variant alpha est légèrement plus mortel que le coronavirus classique, mais avec de meilleurs traitements disponibles, le risque de décès peut encore être inférieur à celui au début de la pandémie (**Le journal des femmes, 2021a**).

2. Le variant beta

Le variante B.1.351, a été signalée pour la première fois le 18 décembre 2020 par la République d'Afrique du Sud, où il est désormais majoritaire. Le variant sud-africain a été nommé 501.V2 par l'Afrique du Sud, en raison de sa mutation N501Y, après l'OMS décide fin mai de lui attribuer un nom plus identifiable : "Bêta". Le variante Beta a 12 mutations non synonymes et une délétion par rapport à la souche de référence de Wuhan. Environ 77% de ces mutations sont localisées dans la protéine S [L18F, D80A, D215G, LAL 242–244 Del, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G et A701V] tandis que les autres sont localisées dans ORF1a [K1655N], enveloppe (E) [P71L] et protéines virales N [T205I]. La plupart des mutations se situent dans deux des régions les plus immunodominantes, telles que les domaines NTD et RBD (**Mohammadi et al., 2021**).

Comme conséquence à ces mutations, le variant sud-africain a un niveau de transmission peut être moins élevé que le variant anglais (alpha) et plus élevé de 50% que la souche classique du SARS-CoV-2. Selon le professeur de virologie Vincent Maréchal, "le variant Bêta n'a pas un degré de virulence plus important par rapport à la souche classique du SARS-CoV-2 ; fièvre, céphalées, toux sèche, asthénie ou encore l'anosmie restent les principaux symptômes du variant sud-africain. Selon l'épidémiologiste sud-africain Salim Abdool Karim, "rien n'indique que le variant sud-africain est plus sévère que le virus

classique." Toutefois, si la maladie causée par le variant n'est pas plus grave, le fait qu'il soit plus contagieux, le rend plus dangereux (**Le journal des femmes, 2021b**).

3. Le variant delta

Le variant Delta de la COVID-19, appelé avant le variant Indian, a été qualifié de variant préoccupant par l'OMS, dans l'arbre phylogénétique du SARS-CoV-2, il appartient à la branche B.1.617.2. Il a été détecté pour la première fois en Inde en octobre 2020 où il a été responsable d'une importante vague épidémique (**Le journal des femmes, 2022a**).

Cette branche comprend aussi accouplement « sous-variants » : le variant Delta Plus (B.1.617+AY1), et le B.1.617+AY2, détecté aux États-Unis (**kerne, 2022**).

Le variant delta est caractérisé par plusieurs mutations tout au long de sa structure, mais dont les plus importantes sont basées sur la protéine S, les mutations du gène de pointe dans cette variante B.1.617.2 sont T19R, L452R, T478K, toutes dans le domaine N-terminal, D614G, P681R et d960N dans le domaine de liaison au récepteur (RBD), avec des délétions aux positions 157 et 158. Les plus notables sont les mutations des protéines de pointe L452R et P681R. La mutation L452R remplace une arginine par une leucine en position 452 (**Shiehzadegan et al., 2021**).

Ces mutations ont eu un impact très important sur le caractère de contagiosité et de virulence du SARS-CoV-2 causant ainsi une propagation trop rapide dans le monde entier et provoquant des fortes augmentations de cas et de cas sévères qui nécessitent des hospitalisations en unités de soins intensifs (**Mlcochova et al, 2021**).

Le variant Delta est estimé être plus transmissible par rapport au variant Alpha. La Santé Publique France indique que le variant Delta est deux fois plus transmissible que le virus historique du SARS-CoV-2 et 60% plus transmissible que le variant Beta (**Le journal des femmes, 2021b**).

4. Le variant omicron

Omicron est un variant du virus SARS-CoV-2 qui représente une nouvelle lignée phylogénétique appelée B.1.1.529 dans la nomenclature scientifique Pango, a été détecté pour la première fois au Botswana le 11 novembre 2021 (**Sylvain et Federica, 2021**).

Parmi les nombreuses mutations détectées dans l'omicron, plus de 30 se trouvent dans la protéine de pointe et 15 dans le domaine de liaison au récepteur (**Hu et al., 2022**).

Ce variant inédit, porteur de 62 mutations sur son génome par rapport à la souche originelle de Wuhan, dont 11 rarement ou jamais observées jusque-là. Environ 75 % de ces mutations impactent des protéines structurales (dont plus de 50 % concernent la protéine *Spike*), les 25 % restant portant sur les protéines non structurales (NSP, de régulation). De plus, 3 délétions et 1 insertion sont également présentes (**Stéphane, 2021**).

Omicron est moins féroce, avec moins de formes sévères de la Covid-19 et moins de risque d'admission en soins intensifs, comparé au variant Delta mais nettement plus contagieux. Selon la Santé Publique France, les symptômes sont ceux d'un syndrome pseudo-grippal dont l'anosmie et l'agueusie sont moins fréquentes, et les formes sévères sont nettement plus rares comparativement aux souches précédentes (**Xaillé, 2022**).

Chapitre 03

Les vaccins

anti-COVID-19

I. Définition du vaccin anti-COVID-19

Les vaccins anti-COVID-19 « enseignent » au corps comment se défendre contre le virus SARS-CoV-2, qui est à l'origine de la COVID-19. Ils entraînent et préparent le système immunitaire de l'organisme à reconnaître et à combattre le SARS-CoV-2, ce qui permet de prévenir la maladie et par conséquent ce sont des outils essentiels et nécessaire pour endiguer efficacement, à moyen et long terme, une pandémie comme celle de la COVID-19 (**MedlinePlus, 2022**).

Nombreuses équipes étudient le développement d'un vaccin préventif contre l'infection par SARS-CoV-2, capable de provoquer une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante. La cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike, comme les vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV (**Du et al., 2009**). Parce que l'exposition de la protéine à la membrane permet au système immunitaire de la reconnaître. De plus, cibler ce site empêcherait le virus de pénétrer dans les cellules (**Wrapp et al., 2020**).

Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être de bons candidats (**Wang et al., 2020**).

Une fois la cible antigénique identifiée, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées : vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral. La durée de la protection par les anticorps est différente, et les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-1 n'étaient détectable que durant les deux ans après l'infection chez 176 patients infectés (**Wu et al. 2007**).

L'induction d'une réponse mémoire lymphocytaire T pourrait aussi prévenir les formes sévères de l'infection, comme cela a été démontré dans l'infection par SARS-CoV-1 (**Channappanavar et al., 2014**).

Certains travaux déterminent enfin l'induction d'une immunité croisée induite par des vaccins dirigés contre la sous-unité de liaison au récepteur de la protéine Spike du SARS-CoV-1 et pouvant cibler le SARS-CoV-2 (**Wang et al., 2020**).

II. Historique de la vaccination anti- COVID-19

L'histoire de la COVID-19 est allée rapidement, elle commence en décembre 2019 et déclarée pandémie le 11 mars 2020 et se propage dans le monde et provoque un choc

systémique sanitaire, sociétal et économique. L'agent infectieux en cause est un coronavirus, le SARS-CoV-2. Pour sortir de cette crise, des investissements considérables et le monde de la recherche sont mobilisés au niveau international pour développer des vaccins contre ce virus **(Gates, 2020)**.

Depuis début 2020, des recherches ont été menées à un rythme inédit afin de trouver un vaccin contre la Covid-19 et ainsi juguler la pandémie mondiale. Plus de 200 projets ont été répertoriés par l'Organisation mondiale de la santé. Grâce à l'exploration de ces nombreuses pistes, les chances de développer un vaccin sûr et efficace ont été multipliées **(NIH, 2021)**.

Avant la COVID-19, aucun vaccin n'avait été développé contre les maladies infectieuses en moins d'un an, et aucun vaccin n'existait pour lutter contre un coronavirus humain **(Gates, 2020)**.

Le développement d'un vaccin comprend différentes étapes, il faut généralement une quinzaine d'années pour arriver sur le marché. Un temps de développement aussi long est dû à de nombreuses études précliniques chez l'animal, suivies d'études cliniques chez l'homme, allant d'études de phase I à des études de phase III. De plus, une fois qu'un vaccin est autorisé pour la commercialisation, des études de pharmacovigilance sont nécessaires pour confirmer son innocuité et son efficacité **(Feraoun et al., 2021)**.

Le 11 janvier 2020, des chercheurs chinois ont déterminé la séquence du génome du virus SARS-CoV-2, qui a provoqué une étrange forme de pneumonie chez certains habitants de la ville chinoise de Wuhan. Environ 48 heures après la publication des résultats, les scientifiques de l'entreprise Moderna ont synthétisé le génome du virus. Le 16 mars de la même année, Moderna, en partenariat avec le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), a lancé la première phase clinique de son vaccin à ARN messenger. Et en décembre, 2020, moins d'un an après la détection du premier cas de COVID-19 en Chine, les entreprises Pfizer/BioNTech et Moderna ont annoncé l'achèvement des évaluations de sécurité et d'efficacité des phases 2 et 3. Un vaccin efficace à 90% contre la COVID-19 **(Benoît, 2021)**.

Les travaux de Jenner, puis de Pasteur ont contribué au développement des vaccins qui ont permis d'éradiquer et de contrôler un grand nombre d'infections. Qu'il s'agisse de la variole, de la diphtérie, de la poliomyélite, de la rougeole, de la tuberculose et de bien d'autres maladies, l'histoire de la vaccination est pleine de succès. Les nouveaux vaccins de Pfizer/BioNTech et Moderna contiennent des morceaux d'ARN messenger intégrés dans des nanoparticules

lipidiques. Lorsqu'injecté dans le bras, cet ARN pénètre dans des cellules, il est traduit et reconstruit ensuite une partie non infectieuse du virus, la protéine S (**Benoît, 2021**).

Deux stratégies de prévention des vaccins préoccupent les chercheurs du monde entier. La première est la nouvelle utilisation de vaccins existants, en particulier les vaccins vivants atténués tels que le vaccin antituberculeux BCG (bacille de Calmette-Guérin) et le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Ces vaccins sont connus depuis plusieurs années pour leur capacité à stimuler l'immunité innée dite non spécifique ; ce qui protégerait contre les maladies virales dont les maladies respiratoires. A cela s'ajoute une note indiquant qu'il n'y a pas de politique universelle de vaccination (**AJOL, 2021**).

III. Buts de la vaccination anti-COVID-19

Vue l'urgence sanitaire qu'a engendrée la pandémie de la COVID-19, la vaccination contre cette maladie émergente est considérée comme étant un projet mondial de lutte contre la COVID-19 (**Gouvernement d'Ontario, 2021**).

La vaccination anti-COVID-19 constitue le traitement préventif de la COVID-19 qui a trois objectifs principaux, à savoir :

- le premier est de prévenir les décès ;
- le deuxième est de prévenir les maladies, les hospitalisations et les admissions aux unités de soins intensifs ;
- et le troisième est de déclinier la transmission.

Le projet de lutte contre la COVID-19 est organisé en un programme de vaccination de façon à concorder avec le cadre éthique pour la distribution des vaccins.

Les objectifs de la vaccination anti-COVID-19 correspondent au but de la réaction mondiale face à la pandémie, également adopté par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), qui « consiste à réduire au minimum le risque de maladie grave et de décès en général, tout en atténuant les perturbations sociales pouvant être subies par la population dans le cadre de la pandémie de COVID-19 ». Chaque pays a mis en œuvre un plan de surveillance du programme de vaccination contre la COVID-19 vise à informer et à soutenir le programme de vaccination contre la COVID-19 dans la poursuite de ces buts et à répondre à d'autres questions clés liées à la mise en œuvre du programme de vaccination. Il s'agit notamment de surveiller six plans du programme de vaccination contre la COVID-19 :

- l'incidence du programme sur les maladies graves et les décès,
- d'évaluer l'incidence de la vaccination contre la COVID-19 sur l'incidence des maladies, des épidémies et relativement aux variants préoccupants,
- d'effectuer une surveillance rigoureuse de l'innocuité des vaccins,
- de surveiller les inégalités dans l'acceptation des vaccins
- dans les mesures des résultats,
- Et de comprendre la confiance du public dans les vaccins contre la COVID-19 (**Bridge et al., 2021**).

IV. Les différents types des vaccins anti- COVID-19

Les vaccins anti COVID-19 ont été développés selon les trois méthodes principales de fabrication d'un vaccin dont les différences résident dans la question de savoir s'ils utilisent un virus ou une bactérie en entier (la méthode du microbe en entier pour les vaccins inactivés, vivants atténués et à vecteur viral) ; uniquement les parties du germe qui déclenchent le système immunitaire (la méthode des sous unités) ; ou uniquement le matériel génétique qui fournit les instructions pour la fabrication de protéines spécifiques et non pas le virus en entier (l'approche génétique : vaccins à base d'acides nucléiques). La technique à base d'acides nucléiques est une nouvelle façon de développer des vaccins ; avant la pandémie de la COVID-19 aucun vaccin de ce type n'avait encore obtenu l'autorisation d'utilisation chez l'homme (**OMS, 2021**).

1. Vaccins à microbe entier

1.1. Vaccins inactivés

a. Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Group)

➤ Définition et technologie de développement

Ce vaccin SARS-CoV-2 (cellules Vero) est fabriqué par l'institut des produits biologiques de Pékin, un vaccin inactivé contre la maladie qui stimule le système immunitaire humain ne court aucun risque de provoquer une infection. Une sorte de multiples de particules virales inactivées introduites dans le système immunitaire des organismes qui stimulent la production d'anticorps et préparent le corps à l'infection par le SRAS-CoV-2 (**Wang et al. 2020**).

➤ **Mode d'administration**

L'administration se fait en 2 doses (0,5 ml par dose) à un intervalle recommandé de 3 à 4 semaines par voie intramusculaire au niveau du deltoïde (**Wang et al. 2020**).

➤ **Conservation**

Le stockage doit être au réfrigérateur dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et à une température comprise entre +2 et +8 °C (**Wang et al. 2020**).

➤ **Composition**

L'isolement de la souche du SRAS-CoV-2 a été fait chez un patient de l'hôpital Jinyintan, à Wuhan. La culture de virus est faite dans une lignée cellulaire spécifique pour la propagation. Ensuite, le surnageant des cellules infectées est inactivé par la β -propiolactone. Puis, une deuxième inactivation par le même produit (β -propiolactone) est réalisée juste après l'élimination des débris cellulaires et ultrafiltration. Le vaccin est adsorbé sur 0,5 mg d'hydroxyde d'aluminium et conditionné en seringues préremplies dans une solution saline stérile tamponnée au phosphate de 0,5 ml sans conservateur (**Koeck, 2022**).

b. Vaccin CoronaVac (Sinovac)

➤ **Définition et technologie de développement**

Le CoronaVac (Sinovac) est un vaccin à virus entier inactivé contre la COVID-19 développé par Sinovac Life Sciences (Pékin, Chine). Le CoronaVac est un candidat vaccin inactivé contre le SARS-CoV-2 fabriqué à partir de cellules rénales de singe vert africain (cellules Vero) inoculées avec le SARS-CoV-2. À la fin de la période d'incubation, le virus est collecté, inactivé avec de la β -propiolactone, concentré, purifié et enfin adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium. Le complexe d'hydroxyde d'aluminium est ensuite dilué dans une solution de chlorure de sodium, une solution saline tamponnée au phosphate et de l'eau, stérilisé et filtré pour injection (**Zhang et al. 2021**).

➤ **Mode d'administration**

Son administration se fait selon un schéma de deux doses de 0,5 ml, espacées de 2 à 4 semaines. Injecté par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

➤ **Conservation**

Les flacons doivent être conservés à des températures comprises entre +2 et +8°C loin de la lumière (OMS, 2021b).

➤ **Composition**

CoronaVac est un vaccin inactivé. D'abord, le SARS-CoV-2 est multiplié sur une culture cellulaire, avant qu'un traitement chimique lui retire son pouvoir infectieux sans dénaturer sa structure. Ici, on utilise le β -propiolactone pour l'inactivation des virions. Après, ces millions de virions sont couplés à de l'hydroxyde d'aluminium et dilués dans une solution saline, un tampon phosphaté et de l'eau qui constituent le contenu de la seringue. Après filtration et stérilisation, le vaccin est prêt à être injecté (OMS, 2021b).

c. Vaccin Covaxin ou BBV152

➤ **Définition et technologie de développement**

Le Covaxin de Bharat Biotech (nom de code BBV152) est l'effort de l'Inde pour créer un vaccin anti-COVID-19 local. Il a été développé en collaboration avec le conseil indien de la recherche médicale (ICMR) et l'institut national de virologie (NIV) (Singh *et al.* 2021).

C'est un vaccin contre la COVID-19 à base de virus inactivé. Les vaccins inactivés ne se reproduisent pas, ils sont donc moins susceptibles de réapparaître et de provoquer des effets pathologiques. De plus, le Covaxin contient un adjuvant agoniste du récepteur de type Toll (TLR) 7/8 et de l'hydroxyde d'aluminium, qui provoque une forte réponse immunitaire (Vasilakos et Tomai 2013).

➤ **Mode d'administration**

Il est également administré en deux doses et 0,5 ml contenant $5 \times (10)^{10}$ particules virales. Il est injecté par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde et la deuxième dose est généralement administrée 12 semaines après la première dose (Folegatti *et al.* 2020).

➤ **Conservation**

Le vaccin ne nécessite pas de stockage ou de reconstitution en dessous du point de congélation et peut être utilisé dans des flacons multidoses stables à des températures allant de 2 à 6 °C (Loknete, 2021).

➤ Composition

Il est composé principalement de :

- antigène SARS-CoV-2 entier inactivé (souche NIV-2020-770)
- 250 g de gel d'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant
- 15 g d'agoniste TLR 7/8 (imidazoquinolinone)
- 2,5 g mg TM 2-phénoxyéthanol et tampon phosphate solution saline à une concentration de 0,5 ml (Loknete, 2021).

1.2. Vaccins à vecteur viral

a. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)

➤ Définition et technologie de développement

Le vaccin AstraZeneca est résulté de façon coordonnée par AstraZeneca, une équipe pharmaceutique Suedo-Britannique avec l'université d'Oxford. C'est un vaccin synthétique à la base d'un vecteur viral non répliatif, il est question d'un adénovirus simien prélevé sur le chimpanzé (ChAdOx1), à qui on a annulé les gènes puissants de se recopier chez la personne vaccinée, au moyen de manipulation génétique, de telle façon qu'il est peu, voire pas du tout agressif pour l'homme, ces gènes sont donc suppléées par ceux du SARS-CoV-2 lequel « codent » pour la protéine S (la spicule). Ainsi, après l'injection du vaccin, le virus vecteur Plus les chimpanzés peuvent percer leurs cellules hôtes, plus ils doivent faire d'efforts pour produire la protéine S. L'organisme de l'hôte constate la protéine S autant qu'inconnu avec fabrication des anticorps afin de désamorcer le virus (Voysey et al., 2021).

Cette méthode de production met en évidence de multiples bienfaits à travers lesquels :

- On n'a pas besoin de manipuler le SARS-CoV-2 pendant la fabrication du vaccin
- La réponse immunitaire sera plus importante en étant plus accomplie car c'est notre propre organisme qui peut engendrer la formation de la protéine
- AstraZeneca exploite le processus de fabrication de virus vecteur des années (KASSIMI, 2021).

➤ Mode d'administration

Administration dans deux quantités de 0.5mL chaque quantité à un intervalle de quatre à douze semaines au moyen de la voie intramusculaire au sein de deltoïde de préférence (El Kartouti, 2021).

➤ **Conservation**

Les flacons doivent être stockés à une température tolérée entre +2 et +8 °C et à l'abri de la lumière (El Kartouti, 2021).

➤ **Composition**

Antigène

Une dose (0,5 ml) comporte :

- Au minimum $2,5 \times 10^8$ particules virales (U.I.) de l'Adénovirus du chimpanzé, codant la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1- S)
- Créé à l'intérieur des cellules de rein embryonnaire humain (HEK) 293 génétiquement modifiées alors à travers la technologie de l'ADN recombinant.
- Ce produit comporte des organismes génétiquement modifiés (OGM) (El Kartouti, 2021).

Excipients

- L-Histidine
- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté 106
- Chlorure de magnésium hexahydraté
- Polysorbate 80 (E 433)
- Éthanol (2 mg dans une dose)
- Saccharose
- Chlorure de sodium
- Édétate de disodium (dihydraté)
- Eau pour préparation injectable
- Ce vaccin comporte 2 mg d'alcool (éthanol) par dose de 0,5 ml. La minime dose d'alcool charger dans ce médicament n'aura pas d'impacts importants. Ce vaccin comporte moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,5 ml, à savoir principalement "sans sodium" (El Kartouti, 2021).

b. Le vaccin Sputnik (Gamaleya)

➤ **Définition et technologie de développement**

Le Sputnik V fut le premier vaccin anti COVID-19 enregistré dans le monde et le premier utilisé en Algérie en mois de février 2021 où la vaccination concernait d'abord le personnel de la santé avant d'être généralisée quelques jours après à la population générale. C'est un vaccin anti COVID-19 à vecteur viral non répliquatif (Adénovirus), produit par le centre national de recherche en épidémiologie avec microbiologie russe Gamaleya selon les normes de production. Sputnik V aussi établi sous le nom de Gam-COVID-Vac est fondé sur l'association de deux adénovirus : Ad5 et Ad26 qui se recombinent avec la protéine S du SRAS-CoV-2, qui aident l'organisme à développer une réponse immunitaire à son égard. Les chercheurs de Gamaleya ont particulièrement opté pour l'utilisation de deux vecteurs adénoviraux différents (rAd26 et rAd5) pour la première et la deuxième vaccination afin de renforcer l'effet du vaccin puisque l'utilisation du même adénovirus pour les deux doses pourrait être à l'origine d'une réponse immunitaire de l'organisme contre le vecteur qui serait détruit lors de l'administration de la seconde dose du vaccin. L'utilisation de deux vecteurs distincts limite ce risque (**Sputnik-V, 2022**).

➤ **Mode d'administration**

1. Le schéma vaccinal du Sputnik V consiste à injecter en intramusculaire deux doses espacées de 21 jours, comportant 10^{11} particules virales chacune. Les deux adénovirus sont appliqués à part, Ad26-s pour la première injection, Ad5-s pour la deuxième (**Baraniuk, 2022**).

➤ **Conservation**

Le vaccin est conservé au sein d'un réfrigérateur conventionnel à température entre + 2 et + 8 degrés Celsius, sans avoir à investir dans une infrastructure de chaîne du froid supplémentaire. (**Sputnik-V, 2022**).

➤ **Composition**

Le gène de la protéine S est assimilé à l'intérieur de génome d'un adénovirus humain non répliquatif de type 26 pour la première dose plus type 5 pour la seconde dose.

Chaque dose de vaccin Sputnik V comprend 10^{11} particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) (**El Kartouti, 2021**).

c. Le Vaccin Janssen Ad26.COV2. S (Jonhson& Jonhson)

➤ Définition et technologie de développement

C'est un vaccin avec vecteur viral non réplicatif, il a été fabriqué par l'entreprise pharmaceutique américaine Jonhson & Jonhson, il consiste en un vecteur adénovirus recombinant capable de se répliquer, de sérotype 26 (Ad26), codant pour la forme complète la plus équilibrée de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2. Il ne contient aucun additifs, conservateurs, ou bien matières d'origine animale (NEJM, 2021).

➤ Administration

Ce vaccin est destiné aux personnes âgées de 18 ans et plus. Le schéma vaccinal comprend une seule et unique injection intramusculaire de 0.5 ml au niveau du muscle deltoïde (OMS, 2021).

➤ Conservation

Le flacon se conserve fermé jusqu'à 3 mois et 6 heures après ouverture dans un réfrigérateur classique (entre 2 à 8°C) (El Kartouti, 2021).

➤ Composition

Antigène

- Le vaccin comporte un vecteur adénoviral recombinant de type 26 (Ad26.COV2-S) incapable de se répliquer et exprimant la glycoprotéine Spike (protéine S ou bien protéine de spicule) du coronavirus SARS-CoV-2.
- Une dose (0,5 ml) comprend au minimum de 8,92 log₁₀ unités infectieuses (U.I.).
- Fabriqué dans la lignée cellulaire PER.C6 TetR alors grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le produit comprend des organismes génétiquement modifiés (OGM) (El Kartouti, 2021).

Excipients

- Acide citrique monohydraté,
- Citrate trisodique dihydraté,
- Éthanol (environ 2 mg, à savoir une quantité abattue sans conséquences remarquables)
- 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD),
- Polysorbate 80

- Chlorure de sodium (moins de 1 mmol de sodium par dose de 0,5 ml, à savoir 23 mg, autrement dit qu'il est possiblement pensé comme étant "sans sodium")
- Hydroxyde de sodium
- Acide chlorhydrique (**El Kartouti, 2021**).

2. Les vaccins à sous-unités protéiques

2.1. Vaccin Novavax (NVX-CoV2373)

La protéine de pointe SARS-CoV-2 recombinante fournie à l'intérieur des cellules d'insectes Sf9 génétiquement modifiées a été employée ainsi qu'un vaccin évolué grâce à Novavax (États-Unis). Une présentation de nanoparticules ainsi qu'un additif Matrix-M1 à l'origine de saponine a été assimilé dedans de la protéine modifiée de ce vaccin NVX-CoV2373. Deux doses de 5 µg de vaccin NVX-CoV2373 ont créé de fortes réponses immunitaires, mesurées en comparant les titres d'anticorps avec ceux du sérum convalescent de patients COVID-19 (**NEJM, 2021**).

➤ Mode d'administration

L'administration du vaccin comprend en deux doses à 21 jours d'intervalle. La température de conservation optimale est de 2 à 8 °C dans six mois (**NEJM, 2021**).

➤ Composition

Former de la protéine Spike (S) du Sars-Cov-2, introduit à l'intérieur d'une nanoparticule de nature lipidique qui donne lieu de reproduire sa présentation naturelle. A ce qui précède est additionné un additif, la Matrix-M – un dérivé de la saponine du bois de panama - qui peut donner lieu d'activer la réponse immunitaire.

- Une dose (0,5 ml) comprend
- 5 microgrammes de la protéine* Spike de SARS-CoV-2
- Un additif Matrix-M. étendu de l'additif Matrix-M au sein de chaque dose de 0,5 ml : fraction A (42,5 microgrammes) et fraction C (7,5 microgrammes) d'extrait de Quillaja Saponaria Molina (**Le journal des femmes, 2022**).

Excipients

- Ce vaccin comprend moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, autrement dit qu'il est principalement "sans sodium".
- Ce vaccin comprend de plus moins de 1 mmol (39 mg) de potassium pour 0,5 ml, autrement dit qu'il est principalement "sans potassium" (**Le journal des femmes, 2022**).

➤ Conservation

Le vaccin doit être stocké dans une température située entre 2 et 8°C pendant une époque maximale de 9 mois, caché de la lumière plus qu'il nécessite en aucune situation le faire congeler (**Le journal des femmes, 2022**).

3. Les vaccins à ARNm (approche génétique)

3.1. Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)

➤ Définition et technologie de développement

Le vaccin BioNTech-Pfizer est un vaccin fabriqué par la BioNTech allemande en collaboration avec le géant américain Pfizer. Ce postulant -vaccin à ARN messager (ARNm) nucléosidique encapsulé dans des nanoparticules de nature lipidiques codantes pour la totalité de la protéine S (**Sahin et al., 2021**). Ce vaccin est désigné pour le but de l'immunisation active les gens âgés de 12ans et plus pour lutter contre la COVID-19 (**Robert et al., 2021**).

➤ Mode d'administration

Il est administré deux doses à 12 jours d'intervalles par voie intramusculaire, de préférence au niveau du muscle deltoïde, chaque dose contient 0,3 ml de vaccin (**ANSM, 2022**).

➤ Conservation

Ce vaccin ne comporte aucun additif ou conservateur, son stockage se fait dans des fioles dans un congélateur à ultra-basse température (entre -80 °C et -60 °C) et à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation. Toutefois, l'agence américaine du médicament a indiqué qu'il peut être stocké à -25°C. Ces fioles peuvent être décongelées et conservées au réfrigérateur à une température comprise entre +2 °C et +8 °C jusqu'à 120 heures (5 jours). Les fioles décongelées ne doivent pas être recongelées une autre fois (**ANSM, 2022**).

➤ Composition

La dose de 0,3 ml du vaccin BioNTech comporte :

Antigène

ARNm COVID-19 (mêlé dans des nanoparticules de nature lipidiques) : 30 microgrammes. Il est fait de molécules d'acide ribonucléique (ARN) messenger (ARNm) simple brin, avec ajout d'une coiffe en position 5', créée au moyen d'une transcription au laboratoire sans cellule à base des matrices d'ADN applicables, codant pour la protéine virale de spicule (conscrite protéine Spike ou protéine S) du coronavirus SARS-CoV-2 auteur de la COVID-19 (**Gouvernement du Canada, 2020**).

Excipients

Lipides

- ALC-0315 = bis(2-hexyldécanoate) de ((4-hydroxybutyl) azanediyl) bis (hexane-6,1-diyle)
- ALC-0159 = 2- [(polyéthylène glycol) -2000] -N,Nditétradécylacétamide
- 1,2- distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
- Cholestérol

Le constituant ALC-0159 comporte des molécules de polyéthylène glycol (PEG). Ces molécules, aussi courantes dans des produits cosmétiques et médicaments, sont capables d'être à l'origine de rares cas (un cas pour 100 000 vaccinations) d'anaphylaxie qui consiste en une réaction allergique très grave engageant le pronostic vital (**Gouvernement du Canada, 2020**).

Autres composants

- Chlorure de sodium
- Chlorure de potassium
- Phosphate monopotassique
- Phosphate disodique dihydraté
- Saccharose
- Eau pour préparation injectable (**Gouvernement du Canada, 2020**).

3.2. Vaccin RNAm-1273 (NIAID – Moderna)

➤ Définition et technologie de développement

Le vaccin Moderna est fabriqué par le laboratoire de l'industrie pharmaceutique Moderna therapeutics à Cambridge. C'est un vaccin à ARNm encapsulé dans des nanoparticules de nature lipidique codantes pour la protéine S équilibré par perfusion. Une fois le vaccin ARNm-1273 est à l'intérieur des cellules hôtes, la traduction avec la production de protéines sont démarrées afin de stimuler la réponse immunitaire (Flanagan *et al.*, 2021).

➤ Mode d'administration

Application par voie intramusculaire, en respectant un schéma de deux doses de 0.5 ml chacune à un intervalle de 28 jours (El Kartouti, 2021).

➤ Conservation

La conservation se fait soit au congélateur à une température entre -25° et -15°C , à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine, soit dans un réfrigérateur à une température de 2° à 8°C pendant une durée maximale de 30 jours, ou bien à température ambiante pour une journée seulement (El Kartouti, 2021).

➤ Composition

Antigène

Une dose (0,5 ml) comporte 100 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) (encapsulé dans les nanoparticules de nature lipidiques SM-102).

ARN messenger (ARNm) simple brin, plus ajout d'une coiffe en position 5', crée par transcription dans le laboratoire sans cellule à base des matrices d'ADN applicables, codent pour la protéine de spicule (protéine spike ou protéine S) du coronavirus SARS-CoV-2 (El Kartouti, 2021).

Excipients

Lipides

Teneur totale en lipides : 1,93 mg

- Lipide SM-102
- Cholestérol

- 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG 2000 DMG) 128 (**El Kartouti, 2021**).

Autres composants

- Trométhamine : 0,31 mg
- Chlorhydrate de trométhamine : 1,18 mg
- Acide acétique : 0,043 mg
- Acétate de sodium trihydraté : 0,12 mg
- Saccharose : 43,5 mg
- Eau pour préparation injectables

Le vaccin "COVID-19 Vaccine Moderna" ne comporte pas de conservateur (**El Kartouti, 2021**).

Chapitre 4

Estimation de

l'efficacité de la

vaccination anti-

COVID-19

I. Définition de l'efficacité du vaccin

L'efficacité (« efficacy » en anglais) d'un vaccin est mesurée par la protection que le vaccin offre contre une maladie ou un agent pathogène dans un essai de vaccin. Par exemple, si un vaccin est efficace à 70 %, cela signifie que les personnes vaccinées dans le cadre d'un essai clinique ont environ deux tiers moins de risque de développer la maladie que les personnes non vaccinées dans le même test. Lorsqu'un vaccin est administré en dehors du cadre d'un essai clinique, on parle d'efficience (« efficiency ») du vaccin. Par rapport à l'efficacité, l'efficience prend en compte toutes les complexités du monde réel, en dehors des conditions d'essais cliniques contrôlés. Jusqu'à présent, le vaccin anti-COVID-19 semble être très efficace dans des conditions réelles. Néanmoins, nous devons encore évaluer tout impact de chaque vaccin sur l'efficacité des variants nouvellement identifiés qui causent la COVID-19. De nombreux divers paramètres sont utilisés dans la recherche sur les vaccins pour définir l'efficacité en termes d'agent pathogène, de conséquences de l'infection et de la cinétique de transmission. En règle générale, les données sur les résultats des essais contrôlés randomisés (ECR) sont présentées comme la proportion de réductions de la maladie entre les participants vaccinés et témoins pour calculer les réductions attribuables au vaccin (Weinberg et Szilagyi, 2010).

Les résultats peuvent inclure la réduction de l'infection (c'est-à-dire l'évaluation de l'immunité stérilisante), la gravité de la maladie clinique qui en résulte (c'est-à-dire l'évaluation de l'immunité modificateur de la maladie) (Weinberg et Szilagyi, 2010) ou la durée de l'infectiosité (Basta et al., 2008).

Dans le cas du SRAS-CoV-2, un vaccin efficace pourrait prévenir l'infection, la maladie ou la transmission (Hodgson et al., 2021).



Figure 4. Critères d'évaluation potentiels d'un vaccin COVID-19 efficace (Hodgson et al., 2021)

Cela peut être influencé par la dépendance de la population au vaccin ainsi que par le calendrier de vaccination et la manipulation/administration du vaccin (Tregoning et al. 2021).

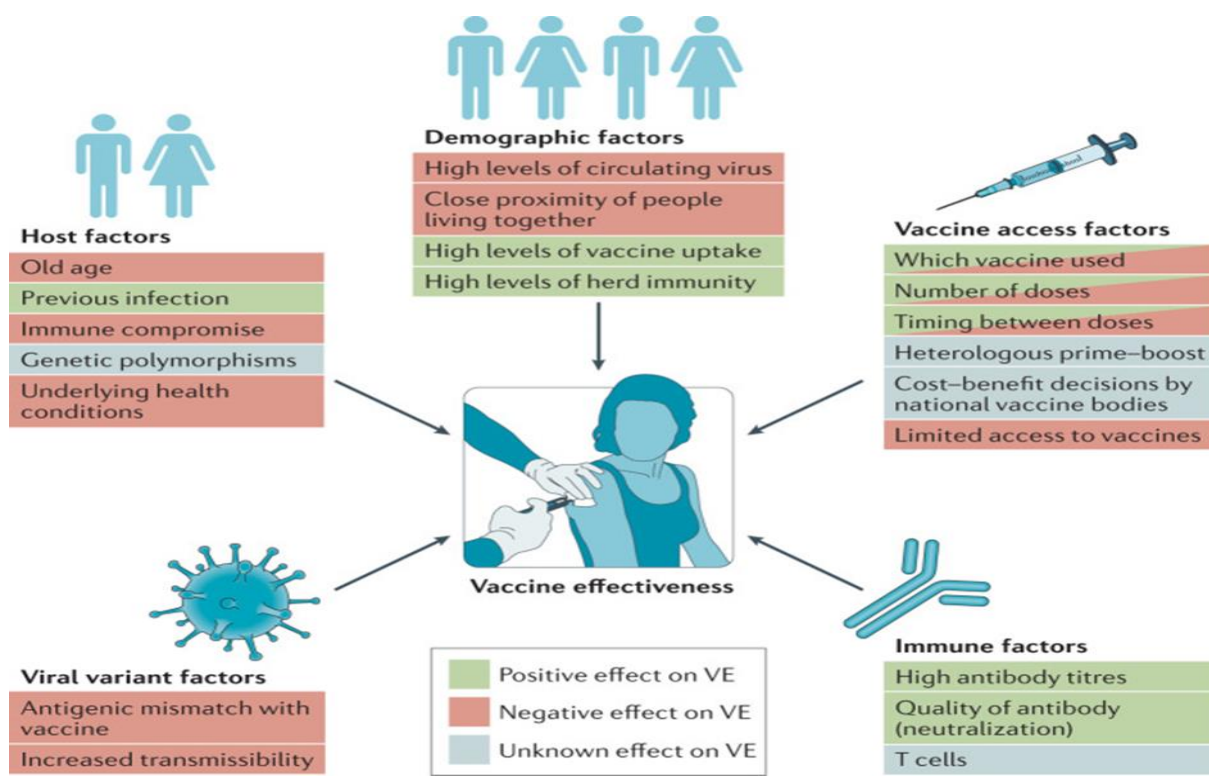


Figure 5. Facteurs influençant l'efficacité du vaccin (Tregoning et al., 2021).

II. Comparaison de l'efficacité des différents vaccins anti-COVID-19 mis sur le marché mondial

1. Vaccins inactivés

1.1. Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Groupe)

Les laboratoires Sinopharm ont développé deux vaccins que l'organisation mondiale de la santé considère comme fiables. Le premier vaccin a été développé en collaboration avec l'Institut des produits biologiques de Wuhan et le second avec l'Institut des produits biologiques de Pékin. En septembre 2020, les deux sérums produits par Sinopharm et un produit par Sinovac ont reçu l'autorisation du gouvernement chinois pour être administré à plus de 350 000 employés d'entreprises publiques, fonctionnaires et responsables de sociétés de vaccins. « Lors de cette campagne de vaccination, aucun effet secondaire n'a été recensé » a déclaré Sinopharm dans un article sur le réseau social WeChat. Les laboratoires Sinopharm ont annoncé dans un communiqué que l'efficacité de l'un de leurs vaccins est estimée à 79,43%. Un taux inférieur à celui du sérum Pfizer/BioNTech (95%) et du Moderna (94,1%). Cependant, le produit est tout de même considéré comme fiable. Pour rappel, le vaccin antigrippal est efficace à 60% (Doctissimo, 2021).

1.2.Vaccin Coronavac (Sinovac)

Dans un communiqué, l'institut Butantan et le gouvernement de l'état de São Paulo, étant responsables de la surveillance de la vaccination anti-COVID-19, ont déclaré que dans des essais cliniques menés au Brésil, l'efficacité globale du vaccin chinois Coronavac contre la COVID-19 s'est avérée être de 50,38%. Comme déjà indiqué précédemment, l'institut rappelle que le vaccin développé par le laboratoire chinois Sinovac a empêché 78% des personnes vaccinées ayant contracté le virus de nécessiter une hospitalisation et a empêché 100% d'entre elles de développer une maladie grave. "Il s'agit d'un vaccin sûr et efficace qui remplit toutes les conditions nécessaires à une utilisation d'urgence", a déclaré Dimas Covas, directeur de l'Institut Butantan, qui supervise sa production et sa distribution au Brésil. Tandis que Ricardo Palacios, responsable des essais cliniques à l'institut, a déclaré que le vaccin a été testé sur douze mille cinq cent volontaires, qui sont "des professionnels de la santé qui ont eu un contact direct avec COVID-19". Sur la base de ces résultats, Coronavac répond aux critères de l'OMS pour une efficacité supérieure à 50 %. Néanmoins, il semble être beaucoup moins efficace que d'autres vaccins, comme Pfizer/BioNTech (95%) ou Moderna (94,1%) (**6medias, 2021**).

1.3.Vaccin Covaxin ou BBV152

L'efficacité du Covaxin contre la COVID-19, quelle que soit sa gravité, est estimée à 78% 14 jours ou plus après la deuxième dose. Son efficacité contre les formes sévères est de 93 %. Il est efficace à 79 % chez les adultes de moins de 60 ans et à 68 % chez les sujets âgés de 60 ans et plus. Le vaccin est efficace à 71 % contre tous les variants viraux du SRAS-CoV-2 ; son efficacité est estimée à 90 % contre le variant Kappa et à 65 % contre le variant Delta. Sur la base de ces résultats, l'OMS recommande l'utilisation du vaccin BBV152 conformément à la feuille de route d'établissement des priorités de l'OMS. Ces recommandations seront mises à jour en conséquence à mesure que de nouveaux variants apparaîtront et affecteront les performances du vaccin. Les données pour les variants d'Omicron ne sont pas encore disponibles (**OMS, 2022c**).

2. Vaccins à vecteur viral

2.1.Vaccine AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)

Suite à une mise à jour de données issues d'une étude clinique aux états -unis, au Pérou et Chili, AstraZeneca a annoncé que son vaccin contre la COVID- 19 était efficace à 76% afin de prévenir les cas symptomatiques de COVID-19 (85% chez les 65 ans et plus). L'agence européenne du médicament avait basé son calcul de l'efficacité du vaccin sur des résultats de

l'étude COV002 (menée au Royaume- Uni) et de l'étude COV003 (menée au Brésil) lors des essais de phase 3. « Ceux-ci ont montré une diminution de 59.5% du nombre de cas symptomatiques de COVID-19 chez les personnes ayant reçu le vaccin comparativement aux personnes ayant reçu des injections de contrôle (placébo). Cela signifie que le vaccin a confirmé une efficacité d'environ 60% dans les essais cliniques » mentionne-t- elle dans un communiqué. La majorité des participants à ces essais avaient entre 18 et 55 ans. Le vaccin n'a pas été contrôlé en phase 3 sur les plus de 65 ans. Ainsi, de récents essais ont fait preuve que le vaccin a la possibilité d'être encore efficace notamment chez les plus âgées (sans pour autant atteindre l'efficacité de plus de 90% des vaccins à ARN de Pfizer et Moderna) (**Le journal des femmes, 2021**).

→ Réduction des hospitalisations : Un essai Ecossais rendu public le 19 février 2021 a donné de nouvelles confirmations à propos de l'efficacité du vaccin sur la réduction des hospitalisations. D'après cet essai, le vaccin AstraZeneca a une efficacité de 85% pour les sujets âgés de 18-64 ans, de 79% pour les sujets âgés de 65-79 ans et de plus de 81% pour les sujets âgés de 80 ans et plus, et cela 28 à 34 jours après la première injection. Il a diminué de 94% le nombre d'hospitalisation (après la première dose) et a été majoritairement administré aux plus de 65 ans (**Le journal des femmes, 2021**).

→ Réduction des décès : l'essai Ecossais n'a pas évalué l'influence du vaccin AstraZeneca sur la réduction du nombre de décès secondaire à la COVID-19 (**Le journal des femmes, 2021**).

2.2. Le vaccin Spoutnik (Gamaleya)

La Russie a produit quatre vaccins contre la COVID-19 dont le Spoutnik V qui fut le premier, parmi lesquels aucun n'a été approuvé par l'OMS. Cependant, le Spoutnik V a quand même été adopté par plusieurs pays du monde dont l'Algérie, à l'instar de : la Russie, la Biélorussie, l'Algérie, l'Argentine, la Bolivie, la Serbie, la Palestine, le Venezuela, le Paraguay, le Turkménistan, la Hongrie (seul pays de l'UE à l'avoir validé), les Émirats arabes unis, l'Iran et la République de Guinée. L'Agence européenne du médicament (EMA) examine le vaccin russe Spoutnik V depuis mars 2021. En effet, il a été démontré que le Spoutnik V réduit de 91,6% le risque de développer une forme symptomatique de la COVID-19, selon une étude publiée par la revue médicale britannique *The Lancet* mardi 2 février 2021, et validée par des experts indépendants. Ces résultats sont obtenus des essais cliniques de phase 3 réalisés en Russie, en Biélorussie, aux Émirats Arabes Unis, en Inde et au Venezuela, entre septembre

et novembre 2020 sur 19 866 participants. Les volontaires ont reçu deux doses de vaccin ou un placebo à 21 jours d'intervalle. Au total, 16 volontaires sur les 14 964 ayant reçu les deux doses du vaccin soit 0,1% ont été testés positifs contre 62 sur les 4902 ayant reçu le placebo soit 1,3%. Dans les jours suivant l'administration de la deuxième dose, un test PCR n'était réalisé que chez les personnes présentant des symptômes de la COVID-19. Ces résultats corroborent les données initiales annoncées par la Russie, qui avaient suscité la méfiance de la communauté scientifique internationale. Toutefois, les chercheurs insistent sur le fait que l'efficacité du Spoutnik V ne concerne que les cas symptomatiques. Il est donc nécessaire de réaliser d'autres recherches afin d'évaluer l'efficacité du vaccin sur les personnes asymptomatiques ainsi que sur la transmission de la maladie. Le Spoutnik V semble également être efficace sur les personnes âgées de plus de 60 ans, d'après une analyse sur plus de 2000 personnes. *"L'efficacité du vaccin pour les personnes âgées est de 91,8 % ne diffère pas statistiquement de celle du groupe des 18 à 60 ans"*, précise le fabricant. En d'autres termes, le Spoutnik V ferait partie des vaccins les plus efficaces contre la COVID-19 avec ceux de Pfizer/BioNTech et de Moderna (respectivement 95% et 94,1%). D'après le Ministère de la Santé Publique de la Fédération de Russie, le vaccin serait efficace à 83% contre le variant Delta. Comme il a été mentionné auparavant, son efficacité évaluée à 91,6% à partir des essais de phase 3 a été validée par la revue scientifique *The Lancet*. Néanmoins, les développeurs russes n'ont pas encore déposé de demande d'enregistrement auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) (**Le journal des femmes, 2021**).

2.3. Le Vaccin Janssen Ad26.COV2. S (Johnson & Johnson)

Le laboratoire Johnson & Johnson a déclaré que son vaccin était efficace à 66% en général : les résultats de la phase 3 des essais cliniques révèlent une efficacité entre 57% et 72% selon les territoires pour prévenir les formes modérées et sévères de la COVID-19, et cela 28 jours après la vaccination. Johnson & Johnson garantit surtout une protection fiable à 85% contre les formes graves, et une "protection complète contre les hospitalisations et les décès liés à la COVID-19". Les chiffres annoncés le 30 janvier 2022 dans un communiqué s'appuient sur une étude étendue dans huit pays et mobilisant plus de 40 000 participants dont 468 cas symptomatiques. Testée dans différentes zones géographiques la protection contre une infection au SARS-CoV-2 est évaluée au plus bas en Afrique du Sud, où sévit un variant plus contagieux du virus (le variant Delta). Le vaccin y offre tout de même une efficacité de 57%, soit supérieure aux attentes de l'Organisation Mondiale de la Santé, fixées à 52% (**La rédaction, 2022**).

Outre, les essais cliniques ont montré une efficacité similaire de ce vaccin pour toutes les catégories de population, quels que soient leur âge, leur origine ou leurs éventuels facteurs de comorbidité. La Haute autorité de Santé a estimé, lors de l'homologation du vaccin qu'il pouvait être administré à toutes les personnes de plus de 18 ans, y compris celles de plus de 65 ans et celles présentant des risques de comorbidités. Le gouvernement français a, cependant, encadré l'utilisation du vaccin aux plus de 55 ans, conformément au calendrier vaccinal. Le don pourrait changer après le signalement des cas de thromboses suspects intervenus aux États-Unis, une à deux semaines après l'injection du vaccin (**La rédaction, 2022**).

3. Les vaccins à sous-unités protéiques

3.1. Vaccin Novavax (NVX-CoV2373)

L'efficacité du Novavax (NVX-CoV2373) a été évaluée dans trois essais de phase 2 et de phase 3. Dans deux essais de phase 3, le vaccin s'est avéré efficace à 90 % contre les formes bénignes, modérées et graves de la COVID-19. Afin d'évaluer son efficacité par rapport aux nouveaux variants du SARS-CoV-2, une étude de phase 3 est faite aux États-Unis et au Mexique, le vaccin était estimé efficace à 90 % contre les formes bénignes, modérées et sévères de la COVID-19. Selon ces résultats, l'OMS recommande l'utilisation du vaccin Novavax (NVX-CoV2373) conformément à la feuille de route de l'OMS pour l'établissement des priorités, même si des variants préoccupants connus sont présents. Si de nouveaux variants préoccupants apparaissent contre lesquels le vaccin est moins performant, ces recommandations seront mises à jour en conséquence. Il n'y a pas encore suffisamment de données concernant Omicron (**OMS, 2022d**).

En ce qui concerne l'impact du vaccin sur la transmission du virus, les données factuelles permettant de l'évaluer sont encore insuffisantes, et par conséquent les mesures sociales et de santé publique doivent être respectées, notamment le port du masque, la distanciation physique, le lavage des mains, la ventilation appropriée et d'autres mesures selon le contexte, en fonction des différentes situations épidémiologiques liées à la COVID-19 et du risque potentiel de nouveaux variants. Les conseils des pouvoirs publics sur les mesures sociales et de santé publique devraient continuer d'être suivis par les personnes vaccinées et non vaccinées. Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) mettra à jour ces conseils au fur et à mesure de l'évaluation des données relatives à l'impact de la vaccination sur la transmission du virus et la protection indirecte (**OMS, 2022d**).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité pour tous les essais cliniques était l'efficacité potentielle du vaccin NVX-CoV2373 chez les participants présentant des premiers épisodes de COVID-19 symptomatique (léger, modéré ou sévère) confirmés par réaction en chaîne par polymérase (PCR) et présents au moins 7 jours plus tard. Ces essais ont été menés avant l'émergence des variants Delta et Omicron, et il n'existe que des données très limitées sur l'immunogénicité et aucune donnée sur l'efficacité pour démontrer quel niveau de protection le vaccin NVX-CoV2373 offre contre le variant Omicron. (**Gouvernement du Canada, 2022a**).

4. Les vaccins à ARNm

4.1. Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)

Le premier critère d'évaluation principal était l'efficacité du BNT162b2 contre la COVID-19 confirmée dans la semaine suivant la deuxième dose chez les participants sans preuve sérologique ou virologique d'infection par le SRAS-CoV-2. Au 7^{ème} jour après la deuxième dose, le deuxième critère d'évaluation principal était l'efficacité chez les participants avec et sans signe d'infection antérieure. Les critères d'évaluation secondaires clés incluent l'efficacité du BNT162b2 contre la COVID-19 sévère (**Polack et al., 2020**).

Selon l'OMS (2022), le vaccin Pfizer BioNTech anti-COVID-19 est efficace à 95 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2. Le SAGE a analysé toutes les données disponibles sur les résultats du vaccin dans le cadre d'essais visant à en évaluer l'efficacité contre divers variants. Ces essais ont révélé que le vaccin était efficace contre les variants du virus, bien que pour le variant Omicron, l'efficacité du vaccin contre les formes graves et bénignes après deux doses soit inférieure à celle constatée pour le variant Delta, avec une diminution plus rapide de l'efficacité. Outre, le SAGE recommande l'utilisation du vaccin Pfizer BioNTech conformément à la Feuille de route de l'OMS pour l'établissement des priorités, même si des variants du virus sont présents dans le pays. Les pays doivent évaluer les risques et les avantages en tenant compte de leur situation épidémiologique (**OMS, 2022e**).

Les essais cliniques menés au Canada ont pu montrer que l'efficacité du vaccin Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 commence au bout d'une semaine après la deuxième dose et cela à environ: 95 % pour protéger les volontaires âgés de 16 ans et plus, 100 % pour protéger les volontaires âgés de 12 à 15 ans et 90,7 % pour protéger les volontaires âgés de 5 à 11 ans (**Gouvernement du Canada, 2020**).

En ce qui concerne son efficacité contre les divers variants du SARS-CoV-2, le vaccin Pfizer-BioNTech est considéré pour n'être efficace qu'à 42% contre les infections par le variant Delta, contre 76% pour le variant Alpha (**Deluzarche, 2021**).

Les résultats des études cliniques présentés par Pfizer sont bons et fiables. La vaccination est efficace à 95 % quand on considère tous les participants. L'intervalle de confiance à 95 % est situé entre 89,9 et 97,3 %, ce qui signifie que le vaccin BNT162 est efficace au minimum à 89,9 % selon ces données. Quand les données sont analysées par tranche d'âge, on observe que le vaccin est un peu moins efficace chez les personnes de plus de 65 ans, « seulement » 94,7 %. Cela est aussi dû au vieillissement du système immunitaire qui répond moins bien à la vaccination. Elle est encore plus faible pour les personnes vaccinées au Brésil, où l'efficacité du vaccin n'est que de 87,7 % (**Kern, 2020**).

4.2.Vaccin RNAm-1273 (NIAID – Moderna)

Selon l'OMS (2022), le vaccin Moderna est efficace à environ 94,1 % contre la COVID-19, et la protection débute 14 jours après l'administration de la première dose du vaccin. D'après les données disponibles, les nouveaux variants du SARS-CoV-2, dont B.1.1.7 et 501Y.V2, n'ont aucun impact sur l'efficacité du vaccin à ARNm de Moderna. Les recherches sur les nouveaux variants et leur influence sur l'efficacité des moyens de diagnostic, des traitements et des vaccins contre la COVID-19 sont toujours en cours. Le vaccin est approuvé pour être utilisé chez les personnes de 6 ans et plus. Son innocuité et son efficacité chez les jeunes enfants de moins de 6 ans n'ont pas été prouvées (**OMS, 2022f**).

Des essais cliniques menés au Canada ont montré qu'à partir de 2 semaines après la deuxième dose, le vaccin Spikevax de Moderna contre la COVID-19 était efficace à 94,1 % pour protéger les participants aux essais cliniques âgés de 18 ans et plus contre la COVID-19, aussi efficace à 100 % pour protéger les participants âgés de 12 à 17 ans et était autant efficace pour protéger les participants de 6 à 11 ans que les jeunes adultes (18 à 25 ans) (**Gouvernement du Canada, 2020b**).

Il est connu que l'efficacité des vaccins diminue avec le temps. Qu'en reste-t-il cinq mois après avoir reçu sa dernière dose ? Des scientifiques américains répondent à cette question pour le vaccin de Moderna et cela par une étude faite sur 352 878 personnes ayant reçu deux doses du vaccin Moderna. Chacune d'entre elles a été associée avec une des 352.878 personnes non-vaccinées au profil socio-démographique similaire. Durant les cinq mois de l'étude, les cas de

COVID-19 ont été suivis dans les deux groupes. Parmi les personnes vaccinées, 289 cas de COVID-19 sur la période qu'a duré l'expérience ont été notifiés, contre dans le groupe des non-vaccinés. Seules treize personnes du groupe vacciné ont dû être hospitalisées, contre 182 dans le groupe des non-vaccinés. Enfin, un seul décès était notifié dans le groupe vacciné, contre 25 chez les non-vaccinés à l'issue des cinq mois. Depuis ces constatations, l'efficacité du vaccin Moderna après cinq mois contre l'infection, les hospitalisations et les décès ont pu être estimés comme suit : 87,4 % contre les infections, 95,8 % contre les hospitalisations et 97,9 % contre les décès. Pendant cette période, plusieurs variants ont infecté les participants. Le variant Alpha était encore majoritaire (41,6 %), suivi du variant Epsilon (17,5 %), du Delta (11,5 %) et du Gamma (9,1 %) (**Kern, 2022**).

L'efficacité du vaccin Pfizer, le plus largement administré en France, tombe à moins de 42 % contre l'infection au variant Delta, selon une nouvelle étude. Le vaccin Moderna semble, lui, mieux résister aux mutations du virus avec une efficacité de 76 % contre le variant Delta, et 86% contre le variant Alpha (**Deluzarche, 2021**).

III. Aperçu de la vaccination anti-COVID-19 en Algérie

Le premier cas de COVID-19 en Algérie a été enregistré mardi le 25/02/2020 à la wilaya de Ouargla. L'annonce a été faite par le ministre de la santé docteur Abderrahmane Benbouzid le jour même sur l'ENTV (Entreprise nationale de télévision). La personne atteinte fut un ressortissant Italien qui est arrivé en Algérie le 17 février 2020. Toutes les mesures ont été prises pour la prise en charge du malade qui a été placé en isolement avant d'être rapatrié en Italie quelques jours après. Depuis la déclaration du premier cas de COVID-19 en Algérie, les médecins insistent sur le respect et l'application des mesures barrière afin de lutter contre la propagation du SARS-CoV-2, en attendant qu'un traitement ou un vaccin efficace voient le jour. Le 31 décembre 2020, soit un an après le début la pandémie, l'OMS valide pour la première fois un vaccin anti-COVID-19 au titre de la procédure pour les situations d'urgence et souligne que l'accès doit être équitable au niveau mondial. Ainsi, le vaccin de Pfizer/BioNTech fut le premier vaccin anti-COVID-19 à être validé par l'OMS (**OMS, 2021c**).

Au mois de mai 2021, l'assemblée mondiale de la santé, l'organe décisionnel de l'OMS, a mis comme objectif mondial la vaccination de 10% de la population générale de l'ensemble des pays contre la COVID-19 d'ici la fin du mois de septembre 2021, puis 30% à la fin du mois de décembre de la même année. De même, en septembre 2021, au cours du sommet mondial

sur la COVID-19 en marge de l'Assemblée des Nations Unies, il a été décidé que 70% de la population mondiale doit être vaccinée d'ici septembre 2022. D'après la déclaration de docteur François Nguessan, représentant de l'OMS en Algérie, l'Algérie est parmi les premiers pays de la région Afrique de l'OMS qui a commencé la vaccination contre la COVID-19 et cela dès janvier 2021. Depuis, le gouvernement déploie d'importantes ressources humaines et matérielles afin d'assurer la disponibilité des vaccins sûrs et efficaces à la population et stopper ainsi la transmission du virus dans l'ensemble du pays. Une grande campagne nationale de vaccination a été lancée en septembre 2021 grâce à laquelle le processus de vaccination a été accéléré afin d'atteindre avec succès l'objectif de vaccination 10 % de la population générale **(OMS, 2021c)**.

Au 10 octobre 2021, soit un mois après le début de la campagne vaccinale, plus 10,7 millions de doses de vaccins ont été administrées : 6 254 204 personnes ont reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19, soit 31,3 % de l'objectif arrêté dans la stratégie du gouvernement algérien qui est de 20 millions d'individus (correspondant à 70 % des personnes âgées de plus de 18 ans), parmi lesquels 4 539 059 personnes sont désormais entièrement vaccinées (ont reçu les deux doses), soit 22,7 % de cette population cible et 10,2 % de la population totale algérienne **(OMS, 2021c)**.

Selon la déclaration de docteur Djamel Fourar, Directeur Général de la prévention et de la promotion de la santé au Ministère de la santé, c'est grâce aux efforts et moyens fournis pour obtenir un grand nombre de vaccins différents dans les plus brefs délais que l'Algérie a pu atteindre cet objectif avec une enveloppe budgétaire de 207 150 200 dollars US. L'approvisionnement de quantités importantes en vaccins à partir de juillet 2021 a facilité l'accessibilité des vaccins à toutes les personnes âgées de 18 ans et plus, alors que les vaccins étaient initialement réservés à des catégories de personnes prioritaires prédéfinies (personnels de la santé et sujets vulnérables) **(OMS, 2021c)**.

Parallèlement à ces acquisitions, les principaux obstacles qu'a fait face la campagne vaccinale sont de loin la réticence de la population et à la méconnaissance. A cet effet, une large campagne de sensibilisation a accompagné celle de la vaccination, ce qui a permis de vacciner 1,6 million de personnes du 4 au 17 septembre 2021. L'approche suivie par le ministère de la santé était de mettre en avant la vaccination de proximité en mobilisant toutes les structures fixes de santé, ainsi qu'en créant des points de vaccination dans divers espaces publics, les

officines pharmaceutiques privées et dans les mosquées. Ainsi, les vaccins étaient disponibles directement sur les lieux de travail et notamment dans les départements ministériels. Enfin, une stratégie mobile a été mise en place pour atteindre les populations des zones enclavées. Pour le gouvernement algérien, l'objectif d'atteindre les 20 % de la population cible complètement vaccinée est un acquis important qui va parallèlement à la diminution du nombre de nouveaux cas de COVID-19 observée ces dernières semaines. Cela a permis un allègement progressif des mesures de confinement, comme souligné par le slogan : « avec la vaccination, la vie continue ». Toutefois, la vigilance et le respect des mesures barrières restent primordiaux pour maintenir un faible taux de transmission virale, tout en maintenant les efforts pour atteindre les objectifs de vaccination tracés par l'OMS (OMS, 2021c).

Les vaccins qui ont été utilisés en Algérie dans la campagne vaccinale sont au nombre de cinq, à savoir : SputnikV, Astrazeneca, Sinovac, Sinopharm et Janssen, en attendant la commercialisation du premier vaccin anti-COVID-19 algérien « CoronaVac » dont la production est en collaboration avec les laboratoires chinois Sinovac. Le ministre de l'Industrie pharmaceutique, Abderrahmane Lotfi Djamel Benbahmed, a annoncé, vendredi le 17/09/2021 dans un communiqué à l'agence officielle APS (Algérie Presse Service), que le lancement de la production des premiers lots du vaccin anti-COVID-19 « CoronaVac » aura lieu le 29 septembre 2021 au niveau de l'unité de production du Groupe public « SAIDAL » à Constantine. Le ministre a également indiqué que les capacités de production de cette unité sont de 320.000 doses par jour sur un shift de 8h, soit huit (08) millions de doses par mois. Selon lui, « l'Algérie dispose des capacités industrielles et humaines pour pouvoir répondre, à la fois, aux besoins du pays et à ceux d'une grande partie du continent africain » (APS, 2021).

La PDG du groupe SAIDAL, madame Fatoum Akacem, a annoncé le 16/01/2022 sur les ondes de la chaîne 3 de la radio nationale que le produit a obtenu le 30/12/2021 la décision d'enregistrement, ce qui équivaut à une autorisation « à commercialiser le produit aussi bien au niveau national qu'international ». Cependant, certains pays exigent l'agrément de l'OMS, et afin d'exécuter cette exigence le groupe SAIDAL s'est, également, engagé dans cette accréditation OMS, sachant que le produit est prêt à 90%, il ne manque que l'agrément de l'expert de l'OMS pour que la commercialisation nationale et internationale voit le jour. (Rabhi, 2022).

D'après les statistiques Algériennes publiées le 18/06/2022, 265 968 cas d'infections COVID-19 et 6 875 décès ont été enregistrés depuis le début de la pandémie. Jusqu'à ce jour, L'Algérie a administré au moins 15 205 854 doses de vaccin anti-COVID-19. En supposant que chaque personne nécessite 2 doses de vaccin, cela suffirait pour vacciner environ 17,7 % de la population générale du pays. A vrai dire, ces données sur le déploiement des vaccins sont rapportées par le nombre de doses de vaccins contre le coronavirus administrées, et non par le nombre de personnes qui ont été vaccinées. Étant donné que la plupart des vaccins nécessitent deux doses selon des différents calendriers utilisés pour administrer la deuxième dose, il est difficile de savoir avec ces données combien de personnes ont finalement reçu les deux doses. Au cours de 2021, l'Algérie a reçu en moyenne environ 117 046 doses administrées chaque jour. À ce rythme, il faudrait encore 74 jours pour administrer suffisamment de dose 10 % supplémentaires de la population (OMS, 2021d).

Conclusion

La pandémie de la COVID-19 a durement touché des vies humaines et son impact économique et social s'est propagé à l'échelle mondiale. À cet égard, les connaissances scientifiques actuelles suggèrent que la vaccination est le meilleur moyen, avec le respect des mesures barrières, de réduire la charge de morbidité et la propagation de la maladie, voire même son éradication sans traitement curatif efficace. En raison de l'urgence de besoin, et dans une période extrêmement courte de près de 11 mois, plusieurs plateformes vaccinales ont été développées contre la COVID-19, cela est le fruit :

- des centaines de recherches réalisées sur les virus SARS-CoV-2 et sur le développement des vaccins efficaces contre lui
- de l'analyse structurale et génomique du SARS-CoV-2 et les études pour comprendre les réponses immunitaires cellulaires et humorales innées contre ce virus et leur association avec la sévérité des symptômes cliniques.

Certains vaccins sont en phase 3 et ont reçus des autorisations d'utilisation urgente notamment les vaccins à ARN de Pfizer/BioNTech et Moderna, le vaccin à vecteur viral de AstraZeneca/Oxford et les vaccins de Sinopharm et celui de Sinovac.

Dans l'ensemble, les vaccins anti-COVID-19 se sont révélés efficaces et sûrs dans la population générale. Il est, tout de même, impossible de comparer directement les vaccins en raison des différentes approches adoptées pour concevoir les études respectives, mais, globalement, tous les vaccins ayant reçu une autorisation d'utilisation d'urgence sont très efficaces dans la prévention des formes graves de la COVID-19 et des hospitalisations.

Les questions qui se posent actuellement :

- Le vaccin préviendra-t-il l'infection et empêchera-t-il la transmission par le vacciné ?
- L'immunité persiste plusieurs mois mais quelle est la durée totale de cette protection ?
- Y aura-t-il des effets secondaires graves liés à ces vaccins à long terme ?

Ces questions importantes font l'objet d'autres études.

Références bibliographiques

6medias. (2021). Le vaccin chinois CoronaVac montre une efficacité de 50,38% [en ligne]. *Capital.fr*. Disponible sur : <https://www.capital.fr/economie-politique/le-vaccin-chinois-coronavac-montre-une-efficacite-de-5038-1390662>. Consulté le : 18/05/2022.

« A »

Ajjan, N. (2011). La vaccination : Manuel pratique de tous les vaccins. Chapitre 1 : les différents types de vaccins et leur histoire [en ligne]. Disponible sur : https://books.google.dz/books?id=TDqwwjihoIcC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false. Consulté le : 25 /03/2022.

Ansm. (2022). Vaccin - Comirnaty adulte à diluer (Pfizer & BioNTech) [en ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech> consulté le 13 mai 2022.

APS. (2021). La production du vaccin anti-Covid par « Sidal » débutera le 29 septembre. Disponible sur : <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/127562-la-production-du-vaccin-anti-covid-par-sidal-debutera-le-29-septembre>. Consulté le : 17/06/2022.

« B »

Baraniuk, C. (2022). Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n743>. Consulté le : 03/05/2022.

Basta, NE., Halloran,E, Matrajt,L,Longini,IM. (2008). Estimating Influenza Vaccine Efficacy from Challenge and Community-Based Study Data [en ligne]. *American Journal of Epidemiology* 168(12) : 1343-52. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974084/> Consulté le : 18/05/2022.

Benoît, G. (2021). Vaccination contre la COVID-19 | Une histoire jalonnée de réussites | La Presse [en ligne]. Disponible sur : <https://www.lapresse.ca/debats/opinions/2021-01-10/vaccination-contre-la-covid-19/une-histoire-jalonnee-de-reussites.php>. Consulté le : 04/05/2022.

Biron. (2022).Les variants du virus de la COVID-19. Disponible sur: <https://www.biron.com/fr/actualites/sante-a-a-z/les-variants-du-virus-de-la-covid-19/> Consulté le : 14/06/2022.

Blaize, A. (2021). Sars-COV-2 : RNA, variant, contagiosité, que soit-on ? journal des femmes [en ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2660625-coronavirus-sars-cov-2-rna-variant-contagiosite-transmission-nom-proteine-spike/> Consulté le : 05/04/2022.

Bridge, J., Dubey, V., Gemmil, I., Huyer, D., Kouyoumdjian, F., Kwong, J., Levitt, S., Lioyd, M., McGeer, A., Williams, R., Wilson, S., Hoon, K.Y., (2021). Plan de surveillance du programme de vaccination contre la COVID-19 [en ligne]. Disponible sur : https://www.health.gov.on.ca/fr/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_surveillance_plan.pdf . Consulté le /10/06/2022

« C »

Channappanavar, R, F ett, C, Zhao, J, Meyerholz, DK, Perlman, S. (2014). Virus-Specific Memory CD8 T Cells Provide Substantial Protection from Lethal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection [en ligne]. *Journal of Virology* 88(19): 11034-44. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178831/> . Consulté le : 04/05/2022.

Choi, J. Y., Smith, D. M. (2021). SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Medical Journal*, 62 (11), 961–968. Disponible sur : <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.11.961>. Consulté : le 14/06/2022.

Cossert, P. (2021). Le coronavirus SARS-CoV-2 et la pandémie Covid19. *Comptes Rendus Biologies* Tome 344 no. 1, pp. 1-5. DOI : 10.5802/crbiol.51 . Disponible sur : <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/item/10.5802/crbiol.51.pdf>. Consulté le : 27/03/2022

Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G., Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furinlike cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research* ; 176 : pp. 104742. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057769/> consulté le 20/03/2022

« D »

Dambroise, F. (2018). Contenu d'un site internet pedagogique sur la vaccination] en ligne [. Thèse de doctorat : médecine. Montpellier. Université de montpellier 108p. Disponible sur : [ThEx Montpellier UM Med 2018 Dambroise Florentin.pdf](#)

Deluzarche, C. (2021). Le vaccin Moderna serait deux fois plus efficace que le Pfizer contre le variant Delta [en ligne]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/vaccin-anti-covid-vaccin-moderna-serait-deux-fois-plus-efficace-pfizer-variant-delta-93007/>. Consulté le : 25/05/2022.

Desjardins, S. (2020). Agence Science. Presse. Vaccins : Les étapes de production. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.sciencepresse.qc.ca/actualite/2020/11/09/vaccins-etapes-production>. Consulté le : 06/05/2022.

Dictionnaire médicale. (2022). Définition de vaccination [en ligne]. Disponible sur : <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/477-vaccination/> . Consultée le : 25 /03/2022.

Doctissimo. (2021). Vaccin chinois du Covid : ce qu'il faut savoir sur Sinovac et Sinopharm [en ligne]. Disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/vaccin-covid-chine>. Consulté le : 18/05/2022.

Donaldson, E. F., Haskew, A. N., Gates, J.E., Huynh, J, Moore, C. J., Frieman, M. B. (2010). Metagenomic Analysis of the Virome of three North American Bat Species: Viral Diversity Between Different Bat Species that Share a Common Habitat. *Journal de virologie*. 84: 13004-13018 [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926577/> Consulté le :14/04/2022.

Du, L, He, Y, Zhou, Y, Liu, S, Zheng, B. J., Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development [en ligne]. *Nature Reviews. Microbiology* 7(3) : 226-36. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750777/>. Consulté le : 01/05/2022.

« E »

El Kartouti, F. (2021). Stratégie vaccinale dans la lutte contre la covid-19 [en ligne]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/19229> Consulté le : 01/05/2022.

« F »

Feraoun, Y., Maisonnasse, P., Le Grand, R., Beignon, A. S. (2021). COVID-19, des vaccins à la vitesse de l'éclair [en ligne]. *Médecine/sciences* 37(8-9) : 759-72. Disponible sur : <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2021/07/msc200488/msc200488.html>

Consulté le : 04/05/2022.

Flanagan, K. L., MacIntyre, C. R., McIntyre, P. B., Nelson, M.R. (2021). SARS-CoV-2 Vaccines: Where Are We Now? [en ligne]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. in Practice* 9(10): 3535-43. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8363243/>. Consulté le: 21/04/2022.

Folegatti, P. M. et al. (2020). Safety and Immunogenicity of the ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine against SARS-CoV-2: A Preliminary Report of a Phase 1/2, Single-Blind, Randomised Controlled Trial. *The Lancet* 396(10249) : 467-78 [en ligne]. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31604-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext)

Consulté le : 01/05/2022.

« G »

Gagneur, A. (2021). Tout ce qu'il faut savoir sur la vaccination [en ligne]. Disponible sur : <https://naitreetgrandir.com/fr/sante/bg-naitre-grandir-vaccination-vaccin-enfant/>. Consulté le : 27/05/2022.

Gates, B. (2020). What you need to know about the COVID-19 vaccine [en ligne]. Disponible sur : <https://www.gatesnotes.com/health/what-you-need-to-know-about-the-covid-19-vaccine>
Consulté le: 14/05/2022.

Gaudelus, J. (2009). Vaccinologie. Rueil-Malmaison : *Doin*, 463p.

Gauthier, K. M., Trésor, M. M. B., Gaston L. T. (2021). Vaccins et traitements de la pandémie à Coronavirus SARS-CoV-2 : évidences scientifiques, dangers et essais cliniques. *Annales Africaines de Médecine* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ajol.info/index.php/aamed/article/view/210315> .Consulté le : 10/05/2022.

Gouvernement du Canada, (2020a). Santé. Vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante->

[canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech.html). Consulté le : 09/05/2022.

Gouvernement du Canada. (2020b). Vaccins contre la COVID-19 : Vaccins autorisés [en ligne]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins.html>. Consulté le : 06/05/2022.

Gouvernement du Canada. (2022a). Recommandations sur le vaccin Nuvaxovid de Novavax contre la COVID-19 : Déclaration du CCNI, [en ligne]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/recommandations-utilisation-vaccin-nuvaxovid-novavax-covid-19.html> Consulté le : 25/05/2022.

Gouvernement du Canada. (2022b). Vaccin Spikevax de Moderna contre la COVID-19 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/moderna.html>. Consulté : le 25/05/2022.

Gouvernement d'Ontario. (2021). Le plan de vaccination de l'Ontario contre la COVID-19 [en ligne]. Disponible sur : <https://covid-19.ontario.ca/fr/le-plan-de-vaccination-de-lontario-contre-la-covid-19>. Consulté le : 03/05/2022.

Gouvernement du Québec. (2022a). Processus de développement d'un vaccin [en ligne]. Disponible sur : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/processus-de-developpement-d-un-vaccin>. Consulté le : 06/05/2022.

Gouvernement du Québec. (2022b). Immunologie de la vaccination : Objectifs des programmes de vaccination [en ligne]. Disponible sur : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/objectifs-des-programmes-de-vaccination/>. Consulté le: 27/05/2022.

Gralinski, L. E., Menachery, V. D. (2020). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12 (2), 135 [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/v12020135>. Consulté le : 14/06/2022.

Grimaldi, L. (2022). Vaccins : les points essentiels[en ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points-essentiels> Consulté le : 14/06/2022.

Guérin, N. (2005). Vaccinations. EMC-Pédiatrie 2(1), 65–95 [en ligne]. Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/journal/emc-pediatrie/vol/2/issue/1>. Consulté le : 25/06/2022.

Guan, Y., Zheng, B. J., I. L., Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., Cheung, C. L., Luo, S. W., Li, P. H. , Zhang, L. J., Guan, Y. J., Fesses, K. L., Wong, K. M., Chan, K. W., Lim, W., Shortridge, K. F., Yuen, K. Y., Peiris, J. S. M., Poon, L. L. M. (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*. 302 : 276-278p [en ligne].Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958366/> consulté le 14/04/2022

« H »

Hannoun, C. (1999). La vaccination. Vendôme : Presses universitaires de France,127p Cité par Ouriemchi, W. (2019). Histoire de la vaccination. Thèse de doctorat : Médecine. Rabat : université Mohammed v de rabat, 208p [en ligne]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17741>

Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et. *al.* (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cellule* ; [S0092867420302294] [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/> consulté le 27/03/2022.

Hodgson, S. H., Mansatta, K., Mallet, G., Harris, V., Emray, K. R. W., pollard, A. J. (2021). What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2 [en ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125914/>. Consulté le : 23/05/2022.

Hu, J. P., Peng, P., Cao, X., Wu, K, Chen, J, Wang, K, Tang, N, Huang, A. L. (2022). Évasion immunitaire accrue de la nouvelle variante préoccupante du SRAS-CoV-2 omicron. *Cellular & molecular immunology*, p. 293 – 295 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00836-z>. Consulté le : 28/04/2022.

« I »

Inpes. (2012). Principes et bases immunologiques de la vaccination. Guide des vaccinations [en ligne]. Disponible sur : http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf. Consultée le : 13/03/2022.

Inserm. (2021). Coronavirus et Covid-19 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>. Consulté le : 05/04/2022.

Inserm, La science pour la santé. (2022). Vaccins et vaccinations [en ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/> Consulté le : 14/06/2022.

Institut Pasteur. (2022). Maladie covid-19 (nouveau coronavirus) [en ligne]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus#transmission> . Consulté le : 01/01/2022

« K »

Kassimi, W. (2021). Vaccins anti COVID-19 et stratégie nationale de vaccination ». Thèse de doctorat : pharmacie. Université Mohammed v de rabat [en ligne]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/19212/P1482021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Kern, J. (2022). Quelle est l'efficacité du vaccin Moderna après 5 mois ? [en ligne]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/vaccin-anti-covid-efficacite-vaccin-moderna-apres-5-mois-95236/>. Consulté le : 25 mai 2022.

Kern, J. (2020). Vaccin Pfizer-BioNTech : que nous apprennent les nouvelles données publiées ? [En ligne]. *Futura*. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-vaccin-pfizer-biontech-nous-apprennent-nouvelles-donnees-publiees-84089/>. Consulté le : 25 mai 2022.

Kerne, j. Variant Delta : qu'est-ce que c'est ? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/variant-coronavirus-variant-delta-19534/>. Consulté le : 05/04/2022.

Koeck, J. L., (2022). Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. Covilo sinopharm COVID-19 vaccine [en ligne]. Disponible sur : <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/680-sinopharm-bbibp-corv-covid-19-vaccine>. Consulté le : 26/04/2022.

Kristell, Gd. (2020). Les différents types de vaccins. *Cairn.info* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.cairn.info/l-hesitation-vaccinale--9782810908165-page-33.htm>. Consulté le 14/06/2022.

« L »

La rédaction. (2022). Vaccin Janssen : suspendu sauf dans certains cas, quels risques ? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.linternaute.com/actualite/guide-vie-quotidienne/2534948-vaccin-janssen-suspendu-sauf-dans-certains-cas-quels-risques/>. Consulté le : 25/05/2022.

Le Journal des femmes. (2021a). Variant anglais (Alpha) : symptômes, isolement, cas contact [En ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2693187-variant-anglais-covid-france-c-est-quoi-contagion-vaccin-symptome-test-alpha-isolement-cas-contact/>. Consulté le : 07/04/2022.

Le Journal des femmes. (2021b). Variant Beta : en France, symptômes, vaccin [en ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2693761-variant-beta-covid-en-france-symptomes-vaccin-carte-dangereux-nom/>. Consulté le : 07/04/2022.

Le Journal des femmes. (2021c). Vaccin AstraZeneca : composition, efficacité, origine, en France [en ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2689041-vaccin-astrazeneca-covid-vaxzevria-thrombose-guillain-barre-efficacite-france-origine-age/>. Consulté le : 25/05/2022.

Le Journal des femmes. (2021d). Vaccin Spoutnik V : efficacité, composition, en France ? [en ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2695939-vaccin-russe-spoutnik-v-du-covid-composition-fiabilite-efficacite-effet-secondaire-france/>. Consulté le : 25/05/2022.

Le journal des femmes, (2022a). Variant Delta du Covid : origine, symptômes, incubation [en ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2712479-variant-delta-covid-france-origine-symptomes-incubation/#definition--quelle-est-lorigine-du-variant-delta-> Consulté le 05/04/2022.

Le journal des femmes. (2022b). Vaccin Novavax : en France, composition, combien de doses ? [en ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2713339-nouveau-vaccin-novavax-date-france-type-composition-origine-effets-secondaires/>. Consulté le : 05/05/2022.

Le Page, M., McNamara, A. Variante alpha covid-19 (B.1.1.7) [en ligne]. Disponible sur : <https://www.newscientist.com/definition/uk-covid-19-variant-b-1-1-7/>. Consulté le : 20/03/2022.

Leclerc, J. (2011). La vaccination : Histoire et conséquences épidémiologiques.

Thèse de doctorat : pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 146p. [en ligne]. Disponible sur : <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-40717>.

Lefèvre, A. (2007). Vaccination intradermique : Histoire, présent et avenir. Thèse de doctorat : médecine. Créteil : Université Paris Val-de-Marne 108p. [en ligne]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas02958064/document?fbclid=IwAR2RMxRIIRkCOZxMrM27lbQw4cInGppvRUR3iiDjyye_bhuCsjGulJCBXS4

Lepine, P (1975). Les vaccinations. Vendôme : Imprimerie des presses universitaires de France, 1ère Ed. 126p (Collection Que Sais-je ?) [En ligne]. Disponible sur : <https://www.amazon.fr/Vaccinations-Que-sais-je-Pierre-L%C3%A9pine/dp/B0014MTCDE>. Consulté le : 05/05/2022.

Loknete Dr. J. D. Pawar. (2021). Gharate : Vaccins contre la COVID-19 approuvés : un avis - Google Scholar 10(10) ; 523-542 [en ligne]. Disponible sur : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Approved%20COVID%2019%20vaccines%3A%20a%20review&journal=World%20J%20Pharm%20Res&volume=10&issue=10&pages=523542&publication_year=2021&author=Gharate%2CJS&author=Daitkar%2CSA&author=Aher%2CKA . Consulté le : 01/05/2022.

Lombard M., Pastoret PP., Moulin AM., (2007). A brief history of vaccines and vaccination. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 26 (1), 29-48 cité par Bouifergane, MF. (2015). Les vaccins : Développement, fabrication et commercialisation. Thèse de doctorat : pharmacie. Rabat : université Mohammed v _RABAT_ .129p [en ligne]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/16756/P%2040%202015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. (2020). Caractérisation génomique et épidémiologie du nouveau coronavirus 2019 : implications pour les origines du virus et la liaison aux récepteurs. *Lancet (Londres Angleterre)* 395, 565– 574. doi : 10.1016/s0140-6736(20)30251-8 (2) [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>
Consulté le : 14/05/2022

« M »

Marina, B.E.E., Haagmans, B.L., Kuiken,T.,Fouchier,R.A.M.,Rimmelzwaan,GF.,Van Amerongen,G.,Peiris,JSM., Lim, A.D.M.E.Osterhaus.(2003). SARS Virus infection of cats and ferrets.*nature*.425 :915 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/coronavirus-syndrome-respiratoire-aigu-severe.html#fn23-rf> .
Consulté le : 14 /04/2022.

MedlinePlusMedical. (2022).COVID-19 vaccines : MedlinePlus Medical Encyclopedia [en ligne]. Disponible sur : <https://medlineplus.gov/ency/article/007775.htm>. Consulté le : 04/052022.

Mlcochova, P., Kemp, S. A., Dhar, M. S., Gupta, R. K. (2021). SARS-CoV-2 B.1.617.2 Réplication du variant delta et évasion immunitaire *Nature* 599, p. 114 - 119, [en ligne]. Disponible sur : [10.1038/s41586-021-03944-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03944-y) . Consulté le : 08/04/2022.

Mohammadi, M., Shayestehpour, M., Mirzaei, M.(2021). The Brazilian Journal of Infectious Diseases. L’impact des variantes mutées du SRAS-CoV2 [*Alpha, Bêta, Gamma, Delta et Lambda*] sur l’efficacité des vaccins recombinants sous-unitaires 25 (4°), [en ligne]. Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S1413867021000751>. Consulté le : 20/03/2022.

Moulin A. M. (1996). *Aventure de la vaccination*. La Flèche : Fayard,. 498p (Coll. Penser la médecine). [en ligne]. Disponible sur : https://www.persee.fr/doc/ahess_0395-2649_2001_num_56_1_279943_t1_0229_0000_2. Consulté le : 25/04/2022.

Mylène, O. SARS-COV-2 : quel est ce virus émergent ? UMR DIGMI_Diversité, génomes & interactions Microorganismes –Insectes, INRAE-Université de Montpellier [en ligne]. Disponible sur : <https://www.inrae.fr/covid-19/virus>. Consulté le : 18/04/2022.

«N»

Naqvi AAT, Fatima K., Mohammad T., Fatima U., Singh IK, Singh A., et al. (2020). Aperçu du génome, de la structure, de l'évolution, de la pathogenèse et des thérapies du SRAS-CoV-2 : Approche de la génomique structurale. *Biochimica & biophysica acta. Molecular basis of disease*.1866, 165878. doi: [10.1016/j.bbadis.2020.165878](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878) (3) [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293463/>

National Library of Medicine (NIH), (2021). Elsevier Public Health Emergency Collection : la fabrication d'un vaccin, un processus très encadré [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101018/>. Consulté le: 10/06/2022.

NEJM. (2020). Responding to Covid-19 — A Once-in-a-Century Pandemic? | *NEJM* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2003762>. Consulté le : 04/05/2022.

NEJM. (2020).Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine | *NEJM* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2026920> .Consulté le : 05/05/2022.

NEJM. (2021).Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2. S Covid-19 Vaccine [en ligne].disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034201> Consulté le : 29/04/2022.

« O »

OMS. (2021a). L'éradication mondiale de la variole : Rapport final de la commission mondiale pour la certification de l'éradication de la variole. Genève ; 1980 p. 135 [en ligne]. Consulté le : 18 /03/2022.

OMS. (2021b). Les différents types de vaccins contre la COVID-19 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>. Consulté le : 01/05/2022.

OMS. (2021c). Vaccin contre la COVID-19 (cellule Vero), inactivé, CoronaVac [en ligne]. Disponible sur : <file:///C:/Users/pc/Downloads/21248-french-sinovac-vaccine-explainer-v2.pdf>. Consulté le : 07/05/2022.

OMS. (2021d). L'Algérie vaccine 10 % de la population générale contre la COVID-19. *OMS / Bureau régional pour l'Afrique* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.afro.who.int/fr/news/lalgerie-vaccine-10-de-la-population-generale-contre-la-covid-19>. Consulté le : 06/06/2022.

OMS. (2021e). Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 Ad26.COV2. S de Janssen : orientations provisoires [en ligne]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342003>. Consulté le : 03/05/2022.

OMS. (2022a). Comment les vaccins sont-ils développés ? [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>. Consulté le : 06/05/2022.

OMS. (2022b). Suivi des variants du SARS-CoV-2 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Consulté le : 03/06/2022.

OMS. (2022c). Le vaccin Covaxin (BBV152) de Bharat Biotech contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-bharat-biotech-bbv152-covaxin-vaccine-against-covid-19-what-you-need-to-know>. Consulté le : 22/05/2022.

OMS. (2022d). Vaccin Novavax contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-novavax-vaccine-against-covid-19-what-you-need-to-know>. Consulté le : 25/05/2022.

OMS. (2022e). Le vaccin de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine-what-you-need-to-know>. Consulté le : 25/05/2022.

OMS. (2022f). Vaccin anti COVID-19 de Moderna (mRNA-1273) : ce qu'il faut savoir [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>. Consulté le : 25/05/2022.

« P »

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lokhart, S. et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*: NEJMoa2034577 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745181/>. Consulté le : 25/05/2022.

« R »

Rabhi, M. (2022). La commercialisation du CoronaVac lancée [en ligne]. Disponible sur : <https://www.liberte-algerie.com/actualite/la-commercialisation-du-coronavac-lancee-371760>. Consulté le : 17/06/2022.

Rastogi, M., Pandey, N., Shukla, A., Singh, SK., (2020). Coronavirus du SRAS 2 : du génome à l'infectome 21(318) [en ligne]. Disponible sur : [Coronavirus du SRAS 2 : du génome à l'infectome | de recherche respiratoire Texte intégral \(biomedcentral.com\)](https://www.biomedcentral.com/Coronavirus-du-SRAS-2-du-genome-a-l-infectome) Consulté le : 14/03/2022.

Reuters. (2022). Algérie : les derniers comptages, graphiques et cartes du coronavirus [en ligne]. Disponible sur : <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/countries-and-territories/algeria/>. Consulté le : 18/06/2022.

Robert W. Frenck, Jr., Nicola, P., Kitchin, N., Gurtman, A., Absalon, J., Lokhart, S. (2021). Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents | *NEJM* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2107456> . Consulté le : 13/05/2022.

Roussey, M. (2000). Vaccinations [en ligne]. Disponible sur : <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/vaccinations.htm#5.5>. Consulté le : 14/03/2022.

« S »

Sahin, U., Muik, A., Vogler, I., Derhovanessian, E., Kranz, L. M., Vormehr, M., Quandt, J. *et al.*. (2021). Le vaccin BNT162b2 induit des anticorps neutralisants et des lymphocytes T polyspécifiques chez l'homme | *Nature* [en ligne], 595, 572-577. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03653-6>. Consulté le : 03/05/2022.

Segalard, A. (1999). Chulia Dominique (Dir.). Vaccins anti-bactériens polysaccharidiques : intérêt de la conjugaison des polysaccharides à une protéine porteuse. 183p Thèse de Doctorat : Pharmacie. Limoges : Limoges, 183p cité par : Ouriemchi, W. (2019). Histoire de la vaccination. Thèse de doctorat : Médecine. Rabat : université mohammed v de rabat, 208p. [en ligne]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17741> . Consultée le : 10/03/2022

Singh, A. K., Phatak, S. R., Singh, N. K., Gupta, A., Sharma, A., Bhattacharjee, K., Singh, R. (2021). Antibody Response after First-Dose of ChAdOx1-NCOV (Covishield™) and BBV-152 (Covaxin™) amongst Health Care Workers in India: Preliminary Results of Cross-Sectional Coronavirus Vaccine-Induced Antibody Titre (COVAT) Study [en ligne]. 2021.04.07. 21255078 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.07.21255078v1>. Consulté le : 11/05/2022.

Sputnik-V. (2022). À propos de Sputnik V [en ligne]. Disponible sur : <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>. Consulté le : 06/05/2022.

Stéphane, K. M. (2021). Omicron : un variant en marche ? [en ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28328-omicron-un-variant-en-marche.html>. Consulté le : 06/04/2022

Stéphane, V. (2021). *Quels sont les différents types de vaccins contre la COVID-19 ?* Adios Corona [en ligne]. Disponible sur <https://www.adioscorona.org/questions-reponses/2021-01-28-quels-sont-les-diff%C3%A9rents-types-de-vaccins-contre-la-covid-19.html>. Consulté le : 14/06/2022.

Swayne, D. E., Suarez, D. L., Spackman, E., Tumpey, T. M., Beck, J. R., Erdman, D., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G. (2004). Domestic poultry and SARS coronavirus, southern China. *Emerg. Infect. Dis.* 10:914-916. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323233/>. Consulté le : 14/04/2022.

Sylvain, B., Federica, P. (2021). Variant Omicron du SARS-CoV-2: que sait-on et faut-il s'inquiéter ? [en ligne]. Disponible sur : <https://www.sfm-microbiologie.org/2021/12/08/variant-omicron-du-sars-cov-2-que-sait-on-et-faut-il-sinquieter/>. Consulté le : 06/04/2022.

« T »

The College of Physicians of Philadelphia, (2022). Different Types of Vaccines. Disponible sur: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/what-do-vaccines-do/different-types-vaccines/> Consulté le : 14/06/2022.

Thiébaux, A. (2021). Le journal des femmes. Fiches santé du quotidien. Vaccin : définition, âge, noms, fabrication, comprendre [en ligne]. Disponible sur : https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2503446-vaccin-definition-principe-age-nom/?fbclid=IwAR0iD3CGz70e9l8dqIrhdkS24HwttxVPt5cNoHMTdIpxJckI3xE_LkPb7Y#vaccin-definition. Consulté le : 03/03/2022.

Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S.L., Wang, Z., Pierce, B. F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature Reviews. Immunology* 21(10) : 626-36 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8351583/>. Consulté le : 25/05/2022.

« V »

Vasilakos, JP, Mark, T. (2013). L'utilisation d'agonistes des récepteurs de type Toll 7/8 comme adjuvants vaccinaux. *Expert Review of Vaccines* 12(7) : 809-19 [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.811208> . Consulté le : 11/05/ 2022.

Voysey, M, Celmens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, Felogatti, P. M., Aley, P.K., Angus, B. et al. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet (London, England)* 397(10269) : 99-111 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723445/>. Consulté le : 13/05/2022.

« W »

Walls, AC, Park, YJ., Tortorici, MA, Wall, A, McGuire, AT, Velesler, D. (2020); Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cellule* ; 181(2):281-292.e6. disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155444/> consulté le 25/06/2022

Wang, L. F., Shi, Z., Zhang, S., Field, H., Daszak, P., Eaton, B. T. (2006). Review of bats and SARS. *Emerging Infectious Diseases*. 12:1834-1840 [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17326933/> consulté le 14/06/2022

Wang, Q, Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z. Lu, G., Qiao, C, Hu, Y, Yuen, K. Y., Wang, Q., Zhou, Yan, J., Qi, J. (2020). Base structurelle et fonctionnelle de l'entrée du SRAS-CoV-2 en utilisant l'ACE2 humain *Cellule*, 181, p. 894 - 904.e9, 10.1016/j.cell.2020.03.045 [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275855/>. Consulté le : 18/05/2022.

Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie, Y, Zhang, R., Jiang, S, Lu, L . (2020). SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Immunologie cellulaire et moléculaire* ; pp. 1-3. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136698/>. Consulté le: 11/05/2022.

Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Gao, G., Tan, Y., Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cellule* 182(3) : 713-721.e9 [en ligne]. Disponible sur : [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(20\)30695-4](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(20)30695-4). Consulté le : 26/04/2022.

Wang, N., Shang, J., Jiang, S., DU, L. (2020). Frontiers | Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses | *Microbiology* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.00298/full>. Consulté : le 4/05/2022.

Wang, Q., Wong, G., lu, G., Yan, J., Gao, G. F. (2016). MERS-CoV spike protein: Targets for vaccines and therapeutics – *ScienceDirect* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216301826?via%3Dihub>. Consulté le : 04/05/2022.

Weinberg, Geoffrey A., Szilagyi, P.G. (2010). Vaccine Epidemiology: Efficacy, Effectiveness, and the Translational Research Roadmap. *The Journal of Infectious Diseases* 201(11) :

1607-10[en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20402594/> . Consulté le : 25/05/ 2022.

Weingartl, H.M., Copps, J., Drebot, M.A., Marszal, P., Smith, G., Gren, J., Andova, M., Pasick, J., Kitching, P., Czub, M. (2004). Susceptibility of pigs and chickens to SARS coronavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 10:179-184[en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030680/> consulté le 14/06/2022

Wilde A. H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. (2018): Host factors in coronavirus replication. *Sujets d'actualité en microbiologie et immunologie*; 419: pp. 1-42 [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643204/>. Consulté le: 08/04/2022.

Wit E, van Doremalen, N, Falzarano ,D, Munster, VJ. (2016): SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Revue naturelle. Microbiologie*; 14 : pp. 523-534 [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344959/>. Consulté le : 01/05/2002.

Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., McLellan, J.S. (2020). Structure Cryo-EM du pic 2019-nCoV dans la conformation de préfusion [en ligne]. Disponible sur : <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb2507>. Consulté le : 04/05/2022.

Wu, L. P., Wang, N. C., Chang, Y. H., Tian, X. Y., Na, D. Y., Zhang, L. Y., Zheng, L., Lan, T., Wang, L.F., Liang, G.D. (2007). Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerging Infectious Diseases* 13(10) : 1562-64 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851497/> Consulté le : 14/05/2022.

« X »

Xaillé, A. (2022). Variant Omicron : quels sont les symptômes les plus fréquents ? [en ligne]. Disponible sur : <https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/variant-omicron-symptomes-duree-incubation-immunite-647182>. Consulté le : 08/04/2022.

« Z »

Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., Han, W., Chen, Z., Tang, R. (2021). Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy Adults Aged 18–59 Years: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase

1/2 Clinical Trial. *The Lancet Infectious Diseases* 21(2) : 181-92 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920308434>. Consulté le : 07/05/2022.

Zhou, P, Yang, X. L, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L. (2020); A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579 : pp. 270-273 [en ligne]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/> Consulté le : 30/03/2022.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : ABDELLAOUI Anfel

ABED Meroua

AMARI Khadidja

Vaccination Anti-COVID-19

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie moléculaire des microorganismes

Résumé

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est un nouveau coronavirus qui provoque la maladie nommée COVID-19, la pire pandémie de ce siècle. Compte tenu de l'urgence sanitaire qu'elle a engendrée par son taux de mortalité élevé et sa propagation rapide, un vaccin efficace est nécessaire en extrême urgence pour contrôler cette pandémie. En réponse à cela, un grand nombre de laboratoires de production pharmaceutique sont entrés en compétition afin de développer un vaccin efficace et sûr en peu de temps. Par conséquent, dix-neuf vaccins contre le SRAS-CoV-2 basés sur la souche d'origine sont entrés dans les études cliniques, dont neuf ont reçu une utilisation d'urgence ou une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Dans cette revue, différents points ont été abordés. Tout d'abord, nous avons montré l'intérêt de la vaccination dans la lutte contre les maladies infectieuses et contagieuses en général et le rôle qu'elle joue dans l'éradication de ses maladies (comme c'était le cas de la variole), ainsi que les différents types de vaccins et les différentes étapes et phases de leur fabrication. Après nous avons décrit les caractéristiques biologiques de base du SARS-CoV-2 qui sont importantes pour la conception de vaccins et les principaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 issus des mutations. Puis, nous avons abordé les différents vaccins anti-COVID-19 administrés dans le monde et en Algérie. En fin, nous avons terminé par une estimation de l'efficacité de chaque vaccin anti-COVID-19 commercialisé avec un aperçu de la vaccination anti-COVID-19 en Algérie. Au total, l'objectif de notre travail est de décrire le rôle de la vaccination dans la lutte contre cette pandémie tout en vérifiant son efficacité.

Mots clés : SARS-CoV-2 ; pandémie, COVID-19 ; vaccin efficace ; urgence sanitaire.

Encadrante : Dr. GACI Naouel (Médecin Spécialiste en Infectiologie- EPH Ahmed Aroua- Constantine).

Examineur 1 : Dr. FILALI Aissa (MCA – Université Saleh Bounider- Constantine 3).

Examineur 2 : Mme GUERGOURI Ibtissem (MAA- Université Frères Mentouri- Constantine 1).