



N° de série : .....

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 الشهيد حمه لخضر الوادي

*Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED*

كلية علوم الطبيعة والحياة

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

*Département de biologie Cellulaire et Moléculaire*

## **MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en  
Sciences biologiques  
Spécialité : Toxicologie**

**THEME :**

*Revue de littérature sur les vaccins  
disponibles du SARS-COV-2*

**Présenté Par**  
M<sup>r</sup> MEDJOUR Adel

**Devant le jury composé de :**

**Présidente :** M<sup>me</sup> HOUMRI Nawel M.A.A, Université d'El Oued.

**Examineur :** M<sup>r</sup> LANEZ Elhafnaoui M.C.B, Université d'El Oued.

**Promoteur :** M<sup>r</sup> BENALI AbdelHai M.C.B, Université d'El Oued.

**Année universitaire 2020/2021**

## Remerciements

Avant tout nous remercions **le bon Dieu** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la patience qui nous a permis de réaliser ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous tenons tout particulièrement à adresser nos remerciements les plus vifs d'abord à notre promoteur <sup>Dr</sup> **BENALI AbdelHai**, qui nous a fait l'honneur de diriger notre mémoire sur un sujet passionnant et nous a bien voulu prendre en charge et nous a guidé tout au long de son élaboration, nous lui sommes très reconnaissants pour ses conseils, sa disponibilité et son sérieux dans le travail.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres de jury : *M<sup>me</sup> HOUMRI Nawel* qui nous a fait l'honneur par sa présence en qualité de présidente de jury, *Mr LANEZ Elhafnaoui* qui a accepté de faire partie de ce jury et d'examiner ce travail et consacré de son temps pour son évaluation.

Nous tenons à remercier chaleureusement l'ensemble du personnel travaillant au laboratoire du Département de la biologie, qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Nous soulignons notre reconnaissance aux enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie notamment *M<sup>me</sup> BOURAS* pour son aide, ses précieux conseils et sa disponibilité.

**ADEL**



# *Dédicace*

*Tout au début, je tiens à remercier le bon Dieu de m'avoir  
donné du courage et de patience afin de réaliser ce modeste travail que  
Je dédie à :*

*Mes très chers parents pour leur soutien et leur sacrifice tout au long  
de mon parcours et qui ont cru en moi, que Dieu leur accorde une  
longue vie, encore une fois  
Merci !!*

*Ma grande famille, mes oncles, tantes, paternels et maternels, mes  
cousins et cousines ;*

*Mon beau père et ma belle-mère ;*

*Ma belle-sœur et mes beaux-frères ;*

*Mon cher promoteur Mr BENALI AbdelHai*

*Mes amies et à tous ceux qui me sont chers.*

**ADEL**

## Résumé :

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire infectieuse qui a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine en Novembre 2019, puis s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie le 11 Mars 2020 déclaré par l'OMS, cette pandémie ayant causé plus de 100 millions de cas et plus de 2,3 millions de morts à l'échelle mondiale. La maladie à coronavirus c'est une maladie infectieuse immunisante et la glycoprotéine S peut être reconnue par le système immunitaire d'où la nécessité d'identifier les régions de cette glycoprotéine ayant un fort potentiel immunogène et entraînant une réponse immunitaire durable et spécifique contre ce virus pour développer un vaccin efficace.

Généralement le vaccin Sputnik V est efficace à 91,6 % est considéré comme protecteur contre le covid19 avec un taux de séroconversion était de 100% chez les participants ayant reçu deux doses. Le vaccin Astra Zeneca AZD1222 (vaccin ChAdOx1 nCoV-19) est un vaccin à vecteur viral recombinant codéveloppé par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca suite au début de la pandémie de Covid, il ne contient pas de virus SRAS-CoV-2 vivant et ne peut pas transmettre cette maladie. Des effets indésirables légers surtout après la seconde injection ont été signalés chez les sujets vaccinés sans apparition des effets secondaires sévères. La vaccination est contre indiquée seulement chez ceux qui ont eu une réaction anaphylactique (une forme d'allergie) confirmée à l'un des composants du vaccin.

**Mots-clés :** Vaccin, SARS-Cov-2, pandémie, AZD1222, Sputnik V, glycoprotéine S, immunité, vaccin à vecteur viral, anticorps, neutralisation

## Abstract:

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious respiratory disease that was first identified during an outbreak investigation in Wuhan, China in November 2019, then quickly spread across the world to become the first pandemic on March 11, 2020 declared by the WHO, this pandemic having caused more than 100 million cases and more than 2.3 million deaths globally. Coronavirus disease is an immunizing infectious disease and the S-glycoprotein can be recognized by the immune system, hence the need to identify the regions of this glycoprotein having a strong immunogenic potential and leading to a lasting and specific immune response against this virus to develop an effective vaccine.

Generally, the Sputnik V vaccine is 91.6% effective and considered protective against covid19 with a seroconversion rate was 100% in participants who received two doses. The Astra Zeneca AZD1222 vaccine (ChAdOx1 nCoV-19 vaccine) is a recombinant viral vector vaccine co-developed by the University of Oxford and the AstraZeneca laboratory following the start of the Covid pandemic, it does not contain the SARS-CoV-2 virus alive and cannot transmit this disease. Mild side effects especially after the second injection have been reported in vaccinated subjects without the occurrence of severe side effects. Vaccination is contraindicated only in those who have a confirmed anaphylactic (a form of allergy) reaction to any component of the vaccine.

**Keywords :** Vaccine, SARS-Cov-2, pandemic, AZD1222, Sputnik V, S-glycoprotein, immunity, viral vector vaccine, antibody, neutralization.

## المخلص:

مرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) هو مرض تنفسي معدي تم تحديده لأول مرة خلال التحقيق في تفشي المرض في مدينة ووهان، الصين في نوفمبر 2019، ثم انتشر بسرعة في جميع أنحاء العالم ليصبح أول وباء في 11 مارس 2020 حيث أعلنته منظمة الصحة العالمية، تسبب هذا الوباء في أكثر من 100 مليون حالة وأكثر من 2.3 مليون حالة وفاة على مستوى العالم. يعد مرض فيروس كورونا من الأمراض المعدية المناعية ويمكن للجهاز المناعي التعرف على البروتين السكري، ومن هنا تأتي الحاجة إلى تحديد مناطق هذا البروتين السكري التي تتمتع بإمكانيات مناعية قوية وتؤدي إلى استجابة مناعية دائمة ومحددة ضد هذا الفيروس لتطوير لقاح فعال.

بشكل عام لقاح Sputnik V فعال بنسبة 91.6% ويعتبر وقائيًا ضد covid19 مع معدل انقلاب مصلي 100% في المشاركين الذين تلقوا جرعتين من اللقاح. Astra Zeneca AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) هو لقاح ناقل فيروسي مؤلف طورته جامعة أكسفورد ومختبر AstraZeneca بعد بدء وباء كوفيد، ولا يحتوي على فيروس SARS-CoV-2 على قيد الحياة ولا يمكن أن ينقل هذا المرض. تم الإبلاغ عن أعراض جانبية خفيفة خاصة بعد الحقن الثاني في الأشخاص الملقحين دون حدوث آثار جانبية شديدة. لا يُمنع التطعيم إلا لأولئك الذين لديهم تفاعل تأقي (نوع من أنواع الحساسية) مؤكد تجاه أي مكون من مكونات اللقاح.

**كلمات مفتاحية :** لقاح ، SARS-Cov-2، AZD1222،Sputnik V ،بروتين سكري ، S، مناعة ، لقاح ناقل فيروسي ، جسم مضاد ، تحييد

## SOMMAIRE

Résumé

Abstract

الملخص

## SOMMAIRE

Liste de tableaux

Liste de figures

Liste abréviation

Introduction générale

### Chapitre I Virologie

I .1. Généralité sur le virus .....	5
I .2. La morphologie du SARS-CoV-2.....	6
I .3. Le génome du SARS-CoV-2 .....	6
I .4. Mode d'action.....	8

### Chapitre II Revue bibliographique sur la maladie à Coronavirus

II.1.Définition.....	13
II .2. Historique .....	13
II.3. Symptômes et manifestations cliniques.....	14
II.4. Complications.....	14
II.5. Diagnostic.....	16
II.5. a. Test moléculaire.....	16
II.5. b. Tests immunologiques ou sérologiques.....	18
II .5. c. Tests antigéniques.....	18
II .6. Traitement .....	19
II .5. Comparaison entre les virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS.....	8

### Chapitre III Généralités sur les vaccins

III .1 Introduction .....	22
III .1.1 Définition .....	22

III .1.2 Objectifs .....	22
III .2 Bases immunologiques.....	23
III.2.1. Analyse de la réponse immune .....	23
III.2.1.1 Les anticorps .....	23
III.2.1.2. Evénements cellulaires.....	25
III.2.1.3. Phénomène de rappel .....	27
III .2.2. Caractéristiques de l’immunogène .....	27
III .3. Les différents types de vaccin .....	28
III .3.1 Les vaccins atténués ou vivants .....	29
III .3.2 les vaccins tués ou inactivés.....	29
III .3.3 Les vaccins en sous-unités .....	29
III .3.4 Anatoxines : Diphtérie, tétanos .....	30
III .4 Les vaccins du nouveau calendrier national de vaccination Algerien.....	30
III. 5. Situations particulières .....	33
III. 5.1-Vaccination des patients atteints d’immunodépression .....	33
III. 5.2-Vaccination des enfants nés de mère séropositive pour le VIH.....	33
III. 6. Vaccins disponibles contre le Covid19 .....	33
III. 6.1. Comment agit le vaccin pour empêcher le développement de la COVID-19 ? .....	34
III.6.2. La mise en évidence d’une immunité contre le coronavirus chez le singe .....	34
III.6.3. Les vaccins contre la maladie à coronavirus .....	35
III.6.3.1. Le vaccin Pfizer/BioNTech.....	39
III.6.3.2. Le vaccin de Sinopharm.....	40
III.6.3.3. Le vaccin Moderna.....	41

#### **Chapitre IV Le vaccin russe Sputnik V**

IV.1. Présentation de laboratoire fabricant : .....	43
IV.2 Informations générales sur Sputnik V.....	44
IV.3 Composition et description .....	46
IV.4 Indications.....	46
IV.5 Posologie.....	46
IV.6 Comment fonctionne le vaccin de Gamaleya ?.....	47

IV.6.1. Le rôle du protéine S dans la pénétration du virus.....	47
IV.6.2 ADN à l'intérieur des adénovirus.....	48
IV.6.3. Intégration dans une cellule puis dans le noyau.....	49
IV.6.4. Construction des protéines de pointe .....	49
IV.6.5. Présentation et reconnaissance des Spikes.....	50
IV.6.6. Production des anticorps .....	51
IV.6.7. Arrêter le virus .....	52
IV.6.8. Tuer les cellules infectées .....	53
IV.6.9. Développement d'une immunité secondaire.....	53
IV.7 Efficacité vaccinale.....	54
IV.8 Effets indésirables.....	55
IV.8.1. Essai de phase 1/2.....	55
IV.8.2. Essai de phase 3.....	56
IV.9 Pharmacodynamie et immunogénicité.....	57
IV.10. Contre-indications (CI) et précautions d'utilisation.....	58
IV.11 Recommandations de la Comité Nationale Consultative des Vaccins.....	59

## **Chapitre V Le vaccin de AstraZeneca**

V. 1. Introduction.....	61
V.1.1 Laboratoires.....	61
V.1.1.3. Succès financier.....	63
V.1.1.4. Le PDG.....	63
V. 1.2. Généralité sur vaccin .....	64
V. 1.2.1 Historique sur le vaccin.....	64
V. 1.2.2. Informations générales sur le vaccin.....	64
V.2. Composition Qualitative Et Quantitative .....	65
V. 3. Indications .....	66
V.4.Posologie.....	66
V.4.1. Personnes âgées de 18 ans et plus .....	66
V.4.2. Population âgée .....	66
V.4.3. Population pédiatrique.....	66

V.5. Mode d'action .....	67
V.6. Efficacité vaccinale .....	68
V.7. Effets indésirables .....	70
V.8. Contre-indications .....	72
V.9. Mises en garde et précautions d'emploi.....	72
V.10. Recommandations de la HAS.....	73
Conclusion générale.....	75
Références Bibliographie .....	78

## Liste de tableaux

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Classification du coronavirus humains	<b>5</b>
<b>2</b>	Caractéristiques des virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS	<b>9</b>
<b>3</b>	Les différents types de vaccins	<b>28</b>
<b>4</b>	Nouveau calendrier vaccinal en Algérie	<b>30</b>
<b>5</b>	Statuts des vaccins anti-Covid selon OMS	<b>37</b>
<b>6</b>	Effets indésirables du médicament	<b>71</b>

## Liste de figures

N°	Titre	Page
<b>1</b>	Aspect des particules infectieuses des coronavirus	<b>6</b>
<b>2</b>	Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de classe A (HCoV-OC43)	<b>7</b>
<b>3</b>	Comparaison des protéines S de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2	<b>11</b>
<b>4</b>	Les principaux constituants du SARS-Cov-2	<b>13</b>
<b>5</b>	Principe de l'immunité humorale	<b>24</b>
<b>6</b>	Cinétique des Ac au cours de la réponse immunitaire humorale	<b>24</b>
<b>7</b>	Les acteurs principaux de l'immunité cellulaire	<b>26</b>
<b>8</b>	Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain	<b>34</b>
<b>9</b>	(a) : charge virale après écouvillonnage nasale / (b) : taux d'anticorps spécifique à la protéine S	<b>35</b>
<b>10</b>	Le siège d'Institut de recherche Gamaleya d'épidémiologie et de microbiologie	<b>43</b>
<b>11</b>	Vaccin de Sputnik V (Gamaleya)	<b>44</b>
<b>12</b>	Avantages de l'immunisation prime-boost (laboratoire Gamaleya).	<b>47</b>
<b>13</b>	Protéine S du virus	<b>48</b>
<b>14</b>	ADN des adénovirus	<b>48</b>
<b>15</b>	Intégration du virus dans la cellule	<b>49</b>
<b>16</b>	Fabrication des protéines de pointe	<b>50</b>
<b>17</b>	Reconnaissance des Spikes	<b>51</b>
<b>18</b>	Production des anticorps spécifiques	<b>52</b>
<b>19</b>	Neutralisation du virus	<b>52</b>
<b>20</b>	Intervention des LT cytotoxique	<b>53</b>
<b>21</b>	L'incidence des nouveaux cas de Covid-19 entre le groupe placebo et le groupe ayant reçu Sputnik V	<b>55</b>
<b>22</b>	Le siège de société pharmaceutique AstraZeneca	<b>61</b>
<b>23</b>	Mode d'action des vaccins à base d'adénovirus	<b>67</b>

## Liste abréviation

COVID-19 : coronavirus diseases 2019	CMH1 : complexe majeur d'histocompatibilité1
OMS : organisation mondiale de la santé	HLA1 : human leukocyte antigen1
SARS-Cov-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	HLA2 : human leukocyte antigen1
RT-PCR : Reverse Transcriptase Réaction en chaîne par polymérase	JO : journal officiel
ADN : Acide DésoxyriboNucléique	BCG : bacille Calmette-Guérin
ARN : Acide ribonucléique	VPO : vaccin polio oral
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	VOI : vaccin polio injectable
HAS : Haute Autorité de la Santé	DTC : diphtérie tétanos coqueluche
LB : lymphocyte B	Hib : vaccination contre Hæmophilus influenzae de type b
TCD4+ : cluster de différenciation 4	HVB : hépatite virale B
TCD8+ : cluster de différenciation 8	ROR : rubéole orillon rougeole
HCoV : Humain coronavirus	VIH : virus de l'immunodéficience humaine
MERS-Cov : Middle East respiratory syndrome	CTNCV : comité nationale consultative des vaccins
IFN : interferon	CMG : concentration moyenne globale
ACE2 : angiotensin-converting enzyme	PDG : président directeur général
TMPRSS2 : transmembrane protease serine 2	AZD1222 : Astra Zeneca 1222
CD26 : cluster de différenciation 26	ERVEBO : vaccin contre Ebola Zaïre
IgM : immunoglobuline M	ChAdOx1 : replication-deficient simian adenovirus vector ChAdOx1
IgG : immunoglobuline G	EMA : european medicines agency
IgA : immunoglobuline A	OGM : organismes génétiquement modifiés
Ac : anticorps	EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
CMH2 : complexe majeur d'histocompatibilité2	SAGE : Groupe stratégique consultatif d'experts

# **Introduction générale**

L'épidémie de coronavirus apparu en Chine en novembre 2019 est impressionnante par son ampleur et la rapidité de sa diffusion. Pourtant, elle est loin d'être une catastrophe sanitaire comparable à certaines pandémies du passé, de par sa relativement faible létalité. Mais c'est la première qui aura entraîné le confinement de la moitié de l'humanité, soit plus de 3 milliards d'hommes. **(Sardon,2020)**

Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe l'épidémie due au Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) comme urgence de santé publique. Cette épidémie vient en effet de prendre les proportions d'une pandémie **(Pascal, 2020)**

La vaccination COVID-19 offre maintenant une voie au passage hors de cette phase de la pandémie. Sans eux, beaucoup de scientifiques croient que l'immunité naturelle de troupeau n'aurait pas été suffisante pour remettre la société à son statut normal et qu'elle aurait eu comme conséquence la fatalité extrême. C'est quelque chose qui a été fait écho par beaucoup d'organismes de santé comprenant l'OMS. Dans un scénario sans accès aux vaccins, les mesures comportementales strictes ont pu avoir dû demeurer pour l'avenir.

Heureusement, le début de 2021 a vu l'approbation donnée de secours de nombreux vaccins et commence leur déroulement dans les pays en travers du monde. Les chiffres donnent l'espoir d'un renvoi à la normale. **(OMS,2021)**

Actuellement, au moins sept vaccins différents avaient été mis à disposition dans les pays par l'intermédiaire de trois plateformes, la vaccination doit viser en priorité les populations vulnérables dans tous les pays.

Parallèlement, plus de 200 vaccins candidats sont en cours de mise au point, dont plus d'une soixantaine sont en phase de développement clinique.

Notre travail est composé de cinq chapitres, dont l'objectif est de connaître le mode d'action des vaccins contre la maladie à coronavirus et ses différents types, d'évaluer certains vaccins tel que le vaccin Pfizer/BioNTech, le vaccin de Sinopharm et celle de Moderna et surtout AZD1222 et celle de la Russe Sputnik V de côté : mode d'action, efficacité, effets secondaires, posologie et schéma de vaccination, indications et contre-indications.

*Le premier* est consacré à une revue bibliographique sur la maladie à coronavirus, qui est composé d'une définition de la maladie, son histoire de l'apparition de certains cas à Wuhan jusqu'à la déclaration par OMS d'une pandémie mondiale, ses signes cliniques et ses complications ainsi que les éléments de diagnostic et le traitement.

*Le deuxième chapitre* traite la partie virologique du virus ce qui concerne sa morphologie, son génome ainsi que son mode d'action et se termine par une comparaison entre les virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS.

*Le troisième chapitre* vise à éclaircir certaines généralités sur les vaccins et notamment sur les vaccins contre le covid qui est composé d'une introduction, des bases immunologiques, analyse de la réponse immunitaire spécifique dans ses deux parties humorale et cellulaire, les 4 types du vaccin et le calendrier vaccinal en Algérie et parle surtout sur les vaccins disponibles contre le covid : ses modes d'action ainsi que le statut de OMS concernant ces vaccins et se termine par un petit mot sur le vaccin Pfizer/BioNTech, le vaccin de Sinopharm et celle de Moderna

*Le quatrième et le cinquième chapitre* sont vise à étudier successivement les deux vaccins autorisés en Algérie : Sputnik V et Astra Zeneca de plusieurs cotés : commence par la présentation des laboratoires fabriquant et des informations générales sur ces deux vaccins, puis développe les mécanismes d'action, les compositions et la description du produit, la posologie, les indications et les contre-indications, ses efficacité et ses effets secondaires et met des points sur la pharmacodynamique et se termine par les recommandations de la Comité Nationale Consultative des Vaccins et de la Haute Autorité de la Santé ce qui concerne Sputnik V et Astra Zeneca.

Et à la fin, nous terminons cette mémoire par une conclusion résumant les informations et les résultats les plus importants trouvés dans la littérature concernant SARS-CoV-2 et les vaccins les plus importants disponibles et officiellement approuvés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

# **Chapitre I**

# **Virologie**

## I.1. Généralité sur le virus

Le 7 janvier 2020, l'analyse moléculaire a montré que l'agent pathogène était un nouveau coronavirus. Dans une déclaration du groupe d'étude sur les coronavirus du Comité international sur la taxonomie des virus, qui est responsable de l'élaboration de la classification officielle des virus et de la dénomination des taxons (taxonomie) de la famille des Coronaviridae, ce virus est officiellement reconnu comme étant apparenté au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère. Le SARS-CoV-2 est le virus responsable de la COVID-19. Le réservoir viral peut être des chauves-souris, étant donné la forte homologie du SARS-CoV-2 avec d'autres virus de type SARS trouvés chez les chauves-souris.

Les Coronavirus sont des virus à ARN et contiennent les plus grands génomes de tous les virus à ARN. Les Coronavirus appartiennent à la sous-famille des Orthocoronavirinae dans la famille des Coronaviridae de l'ordre des Nidovirales, et cette sous-famille comprend quatre genres :  $\alpha$ -coronavirus,  $\beta$ -coronavirus,  $\gamma$ -coronavirus et  $\delta$ -coronavirus. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, du genre :  $\beta$ -coronavirus (Xu, 2020).

**Tableau 1.** Classification du coronavirus humains (Xu, 2020).

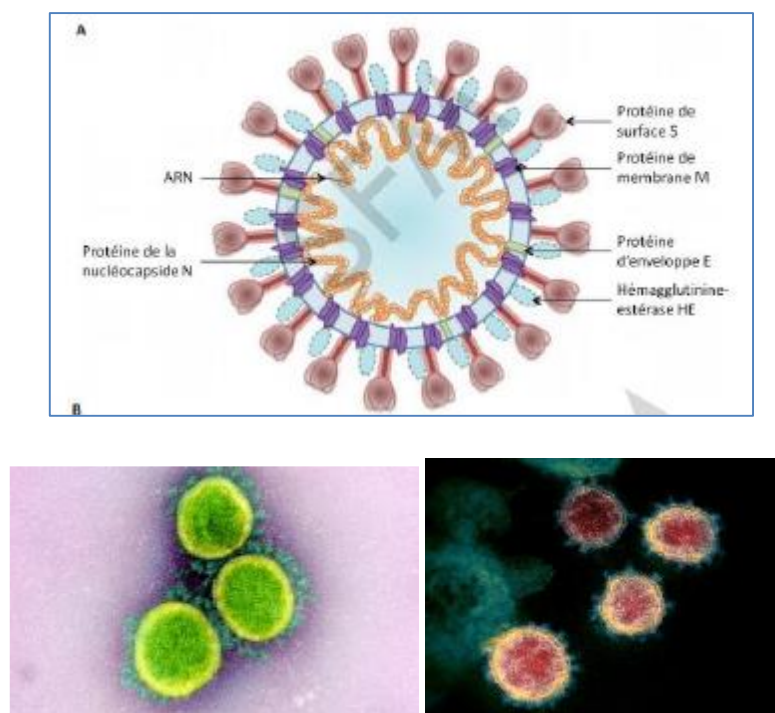
Coronavirus humains (HCoV)	
Type	Virus
Ordre	Nidovirales
Sous-ordre	Coronavirinaeae
Famille	Coronaviridae
Sous-famille	Orthocoronavirinae
Genres	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alpha-coronavirus : HCoV-229E et HCoV-NL63</li><li>• Beta-coronavirus :<ul style="list-style-type: none"><li>Clade A: HCoV-OC43 et HCoV-HKU1</li><li>Clade B: SARS-CoV</li><li>Clade C: MERS-CoV</li></ul></li></ul>
Génome	ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb
Taille	80 à 200 nm



## I .2. La morphologie du SARS-CoV-2

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S (figure II.1). Au microscope électronique, les virions des coronavirus ont de gros péplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie couronne.

Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) (Kannan, 2020)



**Figure 1.** Aspect des particules infectieuses des coronavirus (Kannan, 2020)

## I .3. Le génome du SARS-CoV-2

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN). La taille du génome varie entre 27 et 32 kpb, l'un des plus grands virus à ARN connus. Le génome du SARS-CoV-2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codants pour des protéines structurales et des protéines non structurales (Nsps). La structure génomique des coronavirus contient au moins six cadres de lecture ouverts (ORF). Les premiers ORF (ORF1a / b), situés à l'extrémité 5', environ les deux tiers de la longueur totale du génome, et codent pour une polyprotéine 1a, b (pp1a, pp1b).

D'autres ORF sont situés sur l'extrémité 3' code pour au moins quatre protéines structurales :

- La glycoprotéine de surface (S), responsable de la reconnaissance des récepteurs des cellules hôtes.
- Les protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions.
- Les protéines d'enveloppe (E), responsables de l'assemblage et de la libération des virions.
- Les protéines de la nucléocapside (N) sont impliquées dans l'empaquetage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN).

En plus des quatre principales protéines structurales, il existe des protéines structurales et accessoires spécifiques à l'espèce, telles que la protéine HE, la protéine 3a / b et la protéine 4a / b. Une fois que le génome viral pénètre dans le cytoplasme de la cellule - cible, et étant donné qu'il s'agit d'un génome d'ARN de sens positif, il se traduit en deux polyprotéines 1a, b (pp1a, pp1b). Ces polyprotéines sont transformées en 16 protéines non structurales (NSP) pour former un complexe de réplication-transcription (RTC) qui est impliqué dans la transcription et la réplication du génome. Par conséquent, un ensemble imbriqué d'ARN sous-génomiques (sgARN) est synthétisé par RTC sous forme de transcription discontinue.

Les protéines non - structurales (Nsps), qui sont générés en tant que produits de clivage des polyprotéines virales à cadre de lecture ouverts 1ab (ORF1ab), s'assemblent pour faciliter la réplication et la transcription virales. L'ARN polymérase ARN-dépendante, également connue sous le nom de Nsp12, est le composant clé qui régule la synthèse de l'ARN viral avec l'aide de Nsp7 et Nsp8. De plus, cinq protéines accessoires sont codées par les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a ORF8 et ORF10. Le SARS-CoV-2 semble cibler préférentiellement l'épithélium respiratoire où il pénètre dans les cellules hôtes via le récepteur de l'enzyme ACE2 (Toyoshima, 2020) (Alanagreh, 2020)



**Figure 2.** Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de classe A (HCoV-OC43) (Vabret, 2021)

Le génome du HCoV-OC43 comporte 31 728 nucléotides (nt). Les extrémités 5' (L=séquences leader, rectangle rouge) et 3' (queue poly A, cercle rouge) sont non codantes. Les 2 premiers tiers du génome sont constitués de 2 ORF chevauchantes, ORF1a et ORF1b, codant le complexe de réplication/transcription. Les gènes codant les protéines de structure sont toujours dans le même ordre : HE/S/E/M/N. Les ORF codant les protéines non structurales (en marron clair sur le schéma) sont en nombre et en position selon les espèces de coronavirus (**Vabret,2021**)

#### **I .4. Mode d'action**

Le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2) et la cathepsine. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules - cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose. L'affinité entre les protéines de surface du virus et ses récepteurs est une étape cruciale pour l'entrée virale. Comprendre le mécanisme du SARS-CoV-2 pourrait fournir plus d'informations sur la transmission virale et révéler des cibles thérapeutiques. Une étude récente a montré que l'affinité entre la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 et l'efficacité de liaison de l'ACE2 est 10 à 20 fois plus élevée que celle du SARS-CoV, ce qui pourrait expliquer la capacité hautement infectieuse du SARS-CoV-2 (**Alanagreh, 2020**)

#### **I .5. Comparaison entre les virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS**

Le SARS-CoV-2 est un virus bêta-corona qui partage des similitudes avec les virus du SARS et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), qui étaient auparavant responsables d'endémies en 2003 et 2012. (Tableau 1). Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est moins mortel mais bien plus transmissible que le MERS-CoV ou le SARS-CoV (**Ceccarelli, 2020**), (**Petersen et al, 2020**.)

**Tableau 2.** Caractéristiques des virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS (Tu et al, 2020) ; (Rabaan, 2020)

Virus	SARS-CoV-2	SARS-CoV (ou SARS-CoV-1)	MERS-CoV
Maladie	<b>Covid-19</b>	<b>SRAS (Syndrome respiratoire aigu sévère)</b>	<b>MERS (Syndrome respiratoire du Moyen-Orient)</b>
Année d'apparition	Décembre 2019	Novembre 2002	Avril 2012
Symptômes	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.
Transmission interhumaine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gouttelettes respiratoires</li> <li>• Contact étroit avec des patients malades</li> <li>• fécale-orale</li> <li>• aérosol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gouttelettes respiratoires</li> <li>• Contact étroit avec des patients malades</li> <li>• Fécal-oral</li> <li>• Aérosol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Gouttelettes respiratoires</li> <li>• Contact étroit avec des patients / chameaux malades</li> </ul>
Période d'incubation	4 -12 jours	2 -7 jours	5 - 15 jours
Taux de mortalité	6,6%	9,6%	34,3%.
Réservoir	La Chauve-souris	La Chauve-souris	Le dromadaire
Origine	Hubei, Chine	Guangdong, Chine	Arabie Saoudite
Récepteur cible	ACE-2	ACE-2	DPP4, également connu sous le nom de CD26

Le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 appartiennent à la famille des Coronaviridae, donc ils partagent plusieurs similitudes. L'analyse phylogénétique démontre que le SARS-CoV-2 partage respectivement 50 et 80,0% d'identité nucléotidique avec le MERS-CoV et le SARS-CoV (17).

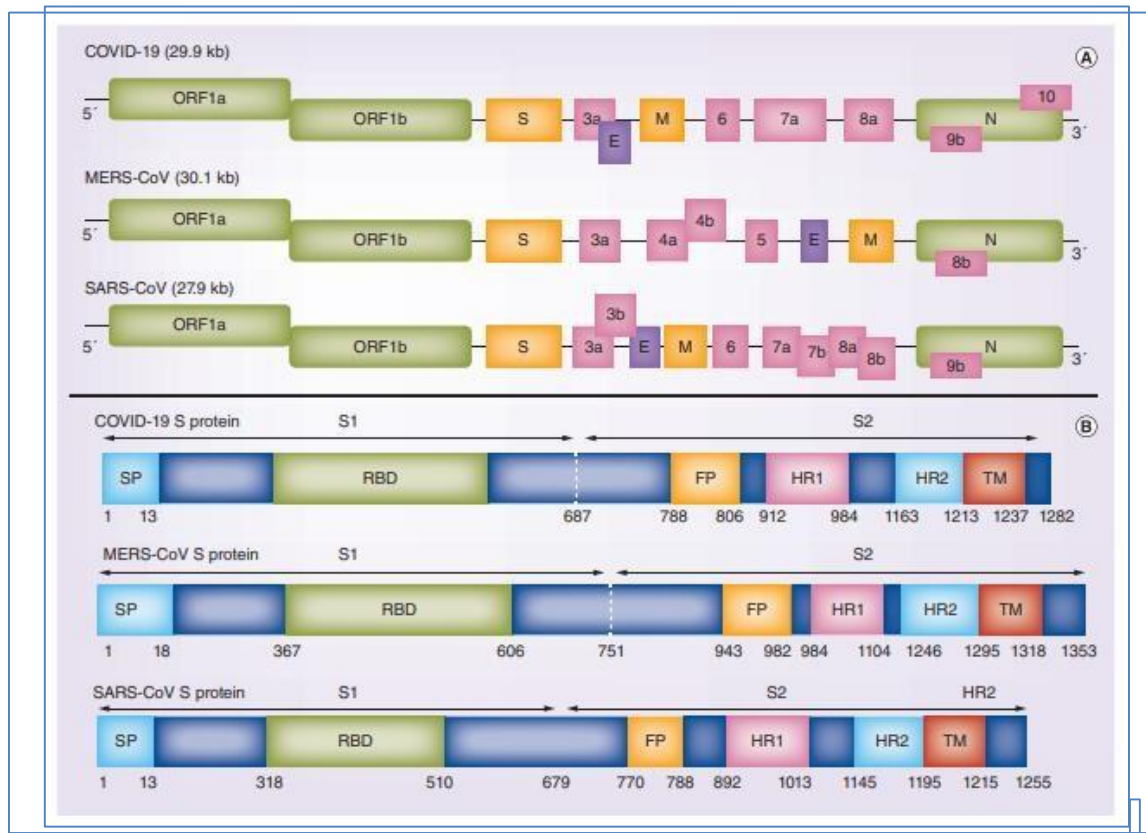
Des études révèlent que le SARS-CoV-2 est très similaire en structure et en pathogénicité avec le SARS-CoV, mais la protéine structurelle la plus importante, c'est-à-dire la protéine de pointe (S), est légèrement différente chez ces virus. La présence d'un site de clivage de type furine dans le SARS-CoV-2 facilite l'amorçage de la protéine S et pourrait augmenter l'efficacité de la propagation du SARS-CoV-2 par rapport aux autres coronavirus bêta. Ainsi, les inhibiteurs de la furine peuvent être ciblés comme thérapies médicamenteuses potentielles pour le SARS-CoV-2 (**Rabaan, 2020**)

Les analyses génomiques ont montré que les séquences génomiques de SARS-CoV-2 et SARS-CoV ont une homologie extrêmement élevée au niveau nucléotidique. La structure du génome du SARS-CoV-2 ressemble à celle des autres bêta-coronavirus, avec l'ordre du gène 5'-réplicase ORF1ab-S-enveloppe (E) -membrane (M) -N-3'. Le gène ORF1ab de réplicase longue du SARS-CoV-2 a une longueur de plus de 21 kb et contient 16 protéines non structurales prédites et un certain nombre de cadres de lecture ouverts (ORF) en aval susceptibles de fonction similaire à ceux du SARS-CoV (**Holmes, 2020**)

La comparaison génomique entre le SARS et le SARS-CoV-2 a montré qu'il n'y a que 380 substitutions d'acides aminés entre le SARS-CoV-2 et les coronavirus de type SARS, principalement concentrées dans les gènes protéiques non-structuraux, tandis que 27 mutations ont été trouvées dans les gènes codants pour la protéine de pointe virale S responsable de la liaison au récepteur et de l'entrée cellulaire. Ces mutations pourraient expliquer la pathogénicité apparente plus faible du SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV, mais des études complémentaires sont nécessaires (**Petrosillo,2020**)

Il existe six régions de différence (RD) dans la séquence du génome entre le SARS-CoV et le SARS-CoV-2, et les RD sont nommées selon l'ordre de découverte. RD1, RD2 et RD3 (respectivement 448nt, 55nt et 278nt) sont des séquences codantes partielles du gène orf lab ; RD4 et RD5 (315nt et 80nt, respectivement) sont des séquences codantes partielles du gène S ; RD6 a une taille de 214nt et fait partie de la séquence codante des gènes orf7b et orf8. Ces DR peuvent fournir de nouveaux marqueurs moléculaires pour l'identification du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV, et également aider à développer de nouveaux médicaments contre le SARS-CoV-2 (**Xu, 2020**) Une analyse phylogénétique a montré que la distance du SARS-CoV

(AY274119) est plus proche des souches du SARS-CoV-2 que du MERS-CoV (KC164505, JX869059) (Xu, 2020)



**Figure 3.** Comparaison des protéines S de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2

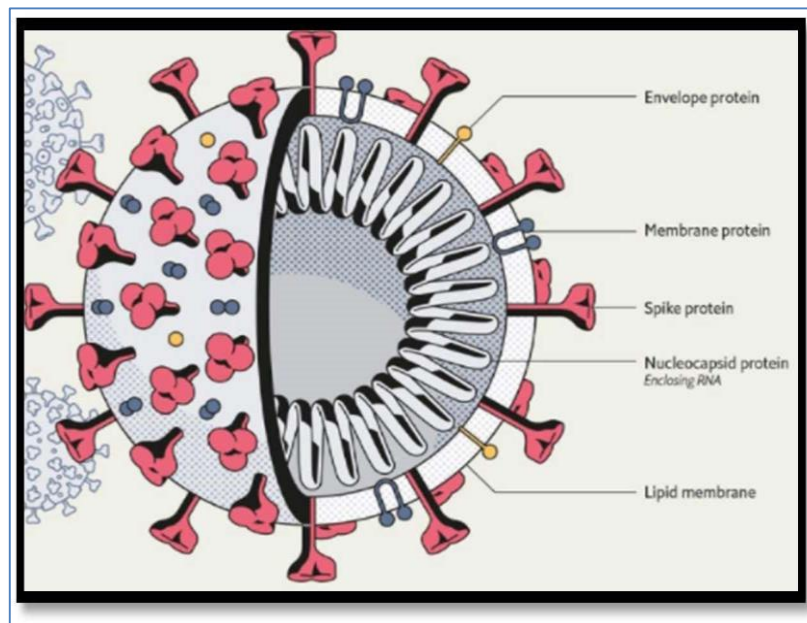
- (A) La structure du coronavirus comprenant les protéines structurales 5'-UTR, ORF 1a / b, y compris les glycoprotéines S, E, membranaire (M) et nucléocapside (N) ainsi que plusieurs protéines accessoires (telles que orf 3, 6, 7a, 7b, 8 et 9b) et le 3'-UTR.
- (B) Comparaison des protéines S de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2. SP, domaine de liaison au récepteur, FP, HR1 / 2 et TD.
- (C) 3'-UTR : région 3'-non traduite; 5'-UTR: région 5'-non traduite; COVID-19: Maladie à coronavirus 2019; E: enveloppe; FP: peptide de fusion; HR1 / 2: répétition Heptad 1/2 MERS-CoV: syndrome respiratoire du Moyen-Orient-coronavirus; ORF: cadre de lecture ouvert; S: pointe; SARS-CoV: syndrome respiratoire aigu sévère-coronavirus; SP: peptide signal; TD: domaine transmembranaire (Vabret, 2021)

# **Chapitre II**

## **Revue bibliographique sur la maladie à Coronavirus**

### II.1. Définition

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à une autre. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue. Elle a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie causée par un coronavirus. D'abord nommé 19-nCoV, et par la suite, le 11 février 2020, cette maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS, abréviation de « Corona Virus Disease 2019 (Cherkaoui, 2020).



**Figure 4.** les principaux constituants SARS-Cov-2(Cherkaoui, 2020).

### II .2. Historique

Un marché de fruits de mer de la ville de Wuhan semble être l'épicentre de cette nouvelle épidémie. Les premiers cas de COVID-19 ont en effet tous été identifiés chez des personnes ayant fréquenté ce marché dans les jours qui ont précédé l'apparition des signes de leur infection. Les autorités prennent rapidement la décision de sa fermeture. Dans ce type de marchés, très nombreux en Chine, tous types d'animaux, vivants ou morts, y sont exposés, permettant une forte promiscuité entre les espèces, un facteur favorable à la transmission des agents pathogènes entre les animaux. Néanmoins, encore aujourd'hui, l'origine du virus n'a pas été clairement identifiée, mais l'origine zoonotique est très fortement suspectée : le virus le plus proche du SARS-CoV-2 identifié à ce jour est un virus de chauve-souris qui présente une similarité de génome de 98 % environ, et le pangolin est soupçonné d'être l'hôte intermédiaire.

Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe l'épidémie due au Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) comme urgence de santé publique. Cette épidémie vient en effet de prendre les proportions d'une pandémie (**Pascal, 2020**).

La pathologie virale, liée à ce Corona Virus, est décrite en Chine pour la première fois en décembre 2019 et est nommée COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Rapidement, cette maladie alimente un intérêt massif et légitime, notamment pour connaître les mécanismes moléculaires utilisés par ce nouveau coronavirus. Les conséquences cliniques sont multiples et variables : un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui peut être associé à une défaillance multiviscérale avec lésions myocardiques, rénales, entériques et hépatiques, entraînant éventuellement la mort, particulièrement chez des patients âgés présentant des comorbidités (**Berta, 2020**).

### **II .3. Symptômes et manifestations cliniques**

Les patients atteints de COVID-19 ont une maladie respiratoire légère à sévère. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes moins courants peuvent également apparaître chez certaines personnes, comme des courbatures et des douleurs, une congestion nasale, des maux de tête, une conjonctivite, des maux de gorge, une diarrhée, une perte du goût ou de l'odorat, une éruption cutanée ou une décoloration des doigts de la main ou du pied. Ces symptômes sont généralement bénins et apparaissent de manière progressive. Certaines personnes, bien qu'infectées, ne présentent que des symptômes très discrets.

La plupart des patients (environ 80 %) guérissent sans qu'il soit nécessaire de les hospitaliser. Environ une personne sur cinq contractant la maladie présente des symptômes graves, notamment des difficultés à respirer. Les personnes plus âgées et celles qui ont d'autres problèmes de santé (hypertension artérielle, problèmes cardiaques ou pulmonaires, diabète ou cancer) ont plus de risque de présenter des symptômes graves (**JIN, 2019**).

Les symptômes peuvent prendre entre 2 et 14 jours pour apparaître (7 jours en moyenne).

Une personne est contagieuse 2-3 jours après l'exposition, même si elle ne présente aucun symptôme (**WHO, 2019**)

### **II .4. Complications**

Le COVID-19 provoque des atteintes respiratoires parfois lourdes, mais aussi d'autres déficiences : neurologiques, neurocognitives, cardiovasculaires, digestives, hépatorénales, métaboliques, psychiatriques, etc. De plus, un séjour en réanimation avec une immobilisation

prolongée, parfois une trachéotomie, peut entraîner des complications. Certaines de ces complications nécessitent l'intervention d'un orthophoniste (Schiller, 2020).

Les complications comprennent :

– **Une insuffisance respiratoire aiguë** : Une caractéristique unique de l'insuffisance respiratoire associé au COVID-19 est une compliance pulmonaire relativement préservée et un gradient d'oxygène alvéolaire-artériel élevé, avec des rapports de pathologie démontrant systématiquement des micro thrombus pulmonaires diffusés à l'autopsie. Les poumons peuvent réduire considérablement leurs capacités de diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone.

L'insuffisance respiratoire aiguë est la principale cause de décès (Wang, 2020)

– **Des infections secondaires** : Une complication possible mais pas courante. La perturbation du surfactant et des cellules dans les voies respiratoires peut fournir un accès et une riche source de nutriments, favorisant une croissance bactérienne rapide. L'impact du changement du microbiome et le facteur de virulence bactérienne peuvent modifier les réponses immunitaires au SARS-CoV-2, entraînant un rebond du titre viral et une mortalité élevée chez les patients sévères et critiques (Zhang, 2020)

– **Des lésions rénales aiguës** : L'atteinte rénale chez les patients atteints de COVID-19 est courante et peut aller de la présence d'une protéinurie et d'une hématurie à une lésion rénale aiguë nécessitant un traitement de remplacement rénal. La pathogenèse de la lésion rénale aiguë chez les patients atteints de COVID-19 est probablement multifactorielle, impliquant à la fois les effets directs du virus SARS-CoV-2 sur le rein (glomérulopathie et coagulopathie...) et les mécanismes indirects résultant des conséquences systémiques d'une infection virale (Nadim, 2020)

– **Des lésions myocardiques** : Les réponses inflammatoires systémiques avec pneumonie peuvent conduire à une insuffisance myocardique non ischémique, en particulier en présence de maladies cardiovasculaires préexistantes. Une grande proportion des lésions myocardiques est attribuée à l'infarctus du myocarde de type I et II, défini comme une thrombose causée par la rupture de la plaque et causée par le déséquilibre de l'offre et de la demande d'oxygène du myocarde. Cela serait dû aux effets combinés de l'inflammation, des comorbidités cardiovasculaires et d'autres facteurs de risque (par exemple, un âge plus avancé). Il existe également une possibilité de lésion myocardique non coronaire et de cardiomyopathie de stress, qui peut être causée par un stress émotionnel sévère et / ou des blessures physiques lors d'urgences de santé publique (Yang, 2020)

– **Des coagulopathies** : La coagulopathie associée au COVID-19 est caractérisée par une légère thrombocytopénie, un léger allongement du temps de prothrombine, des taux élevés de D-dimères et des taux élevés de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur Von Willebrand. Les niveaux des D-dimères, des produits de dégradation de la fibrine réticulée, sont en corrélation avec la gravité de la maladie et prédisent le risque de thrombose, la nécessité d'une assistance ventilatoire et la mortalité (**Martín, 2020**).

– Une atteinte du système nerveux central : Outre l'insuffisance respiratoire, de nombreux patients hospitalisés présentent des manifestations neurologiques allant de maux de tête et de perte d'odorat à la confusion et aux accidents vasculaires cérébraux invalidants. Le COVID-19 devrait également avoir des effets néfastes sur le système nerveux à long terme (**Iadecola, 2020**).

## **II .5. Diagnostic**

En l'absence de médicaments thérapeutiques ou de vaccins spécifiques contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), il est essentiel de détecter la maladie à un stade précoce et d'isoler immédiatement la personne infectée de la population saine.

Les échantillons sanguins et respiratoires, notamment de gorge, oropharyngés et nasaux, et de salive sur des patients suspects sont utilisés comme échantillons cliniques pour la détection des virus respiratoires. Les échantillons sont soumis à des tests moléculaires, sérologiques et antigéniques spécifiques au COVID-19 pour le diagnostic biologique (**Kannan, 2020**)

Le diagnostic de COVID-19 repose sur un ensemble de critères épidémiologiques (contact pendant la période d'incubation), de symptômes cliniques ainsi que sur des examens biologiques (tests d'amplification des acides nucléiques) et d'imagerie.

La qualité de la réalisation des prélèvements (écouvillon nasal profond) et la durée de transport vers les laboratoires sont des points essentiels pour éviter les faux négatifs. Le scanner thoracique peut être utilisé comme un test diagnostique efficace du COVID-19 (**Chan, 2020**)

### **II .5. a. Test moléculaire**

- La réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase (RT-PCR) : est actuellement l'une des méthodes d'analyses biologiques les plus largement utilisées pour détecter, suivre et étudier le virus SARS-CoV -2 (**Tahamtan, 2020**).

La méthode utilise des marqueurs fluorescents pour détecter le matériel génétique ciblé. La transcription inverse est un processus dont la transcriptase inverse, ou rétrotranscriptase, est une enzyme qui permet de convertir l'ARN en ADN. Ainsi l'ADN peut être amplifié ce qui est un

élément-clé du processus RT-PCR en temps réel pour la détection des virus. Les étapes de ce test se font comme suit :

La première étape consiste à rétrotranscrire l'ARN du coronavirus en ADN complémentaire ou ADNc qui sera par la suite amplifié. Cette étape est assurée par une ADN-polymérase-ARN-dépendante qui synthétise le brin d'ADNc simple brin à partir de la matrice ARN. Le second brin est synthétisé grâce à une amorce et une ADN polymérase, à partir de là, les étapes sont les mêmes qu'une PCR. Un cycle de PCR se compose des étapes suivantes :

La première étape est la dénaturation. Classiquement, il s'agit de chauffer l'échantillon pendant 10 à 15 minutes à 95 °C. Lors de cette étape, les deux brins de l'ADNc se séparent.

La deuxième étape est l'hybridation. Elle se déroule à une température comprise entre 50 et 60 °C, les amorces sont de courtes séquences ADN qui se fixent spécifiquement à l'ADN à amplifier. Les amorces fonctionnent par paires : une sens et une anti-sens. L'amorce sens (5'-3') servira de base pour l'élongation du brin anti-sens et l'amorce anti-sens (3'-5') servira de base pour l'élongation du brin sens (5'-3'). La température de cette étape est choisie en fonction du  $T_m$  des amorces qui dépendent de leur séquence.

La troisième étape est L'élongation. Elle est réalisée classiquement par l'enzyme, la Taq polymérase, qui est active à 72 °C. La Taq polymérase se fixe à l'amorce et synthétise un brin d'ADN complémentaire à la matrice grâce aux désoxyribonucléotides disponibles dans le milieu. **(Tahamtan, 2020)**

Après cette étape, le cycle reprend du début. Les cycles se succèdent jusqu'à que la quantité d'amplicon est suffisamment importante pour être détecté. Toutes ces étapes sont totalement automatisées et réalisées dans un appareil appelé thermocycleur.

En règle générale, le test par PCR est positif 1 à 2 jours avant le début des symptômes et dans les deux à trois semaines suivantes.

Parmi les avantages de cette méthode c'est qu'elle se caractérise par une détection rapide et simple, une sensibilité et une spécificité élevées. Le problème avec le test RT-PCR en temps réel est le risque d'obtenir des résultats faux négatifs et faux positifs. Ainsi, un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection au COVID19 et ne doit pas être utilisé comme le seul critère pour les décisions de traitement ou de prise en charge des patients. Il semble que la combinaison de RT-PCR en temps réel et des caractéristiques cliniques facilite la gestion de l'épidémie de SARS-CoV-2 **(Tahamtan, 2020)**

### II .5. b. Tests immunologiques ou sérologiques

Les tests sérologiques permettent de détecter dans le sang les anticorps spécifiques contre le SARS-CoV-2 (agent du COVID-19) indiquant ainsi que la personne testée a été infectée et a développé des anticorps spécifiques en réponse à l'infection. En règle générale, les anticorps de type IgG sont détectables dans le sang à partir du 15<sup>e</sup> jour suivant le début des symptômes. On distingue les tests dit tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et les tests immunochromatographiques.

- ELISA : est un test qualitatif ou semi-quantitatif de la production d'anticorps, sur prélèvement sanguin par prise de sang veineux. C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle (droite de référence réalisée en diluant de manière sériée avec un contrôle positif) permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang. Les tests immuno-enzymatiques (ELISA) de détection des anticorps dirigés contre les antigènes du SARS-CoV-2 sont en cours de développement et ne sont pas encore entièrement validés.

- Les tests immunochromatographiques : tests quantitatifs, peuvent être réalisé en dehors d'un laboratoire médical agréé, sur prélèvement sanguin par ponction capillaire. Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. Ce test détecte la présence d'anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de sérum (Gala, 2020).

### II .5. c. Tests antigéniques

Un antigène est la partie d'un pathogène qui déclenche une réponse immunitaire. Les tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes détectent la présence de protéines virales (antigènes) exprimées par le virus SARS-COV-2 dans un échantillon prélevé au niveau des voies respiratoires (écouvillonnage oro ou nasopharyngé, crachats). Si l'antigène cible est présent en concentration suffisante dans l'échantillon, il se lie à des anticorps spécifiques fixés sur une bande de papier enfermée dans un boîtier en plastique et génère un signal visuellement détectable, généralement dans les 30 minutes. Les antigènes ne sont détectés que lorsque le virus se réplique activement, d'où l'utilité de ces tests en phase aiguë ou précoce de l'infection. Si ces tests démontrent les performances requises, ils pourront être utilisés comme tests de triage pour identifier rapidement les patients atteints de la COVID-19, réduisant ainsi la

nécessité de recourir au test de confirmation moléculaire, ce qui faciliterait l'application appropriée des mesures d'isolement et de lutte contre l'infection. Le bon fonctionnement de ces tests dépend de plusieurs facteurs tels que : Le délai d'apparition de la maladie, la concentration du virus dans l'échantillon, la qualité de l'échantillon prélevé, la manière avec laquelle il est traité et la formulation des réactifs. Les antigènes du SARS-CoV-2 peuvent être détectés avant l'apparition des symptômes du COVID-19 (dès l'apparition des particules virales du SARS-CoV-2) avec des résultats de test plus rapides, mais avec moins de sensibilité que les tests PCR pour le virus (HTAL, 2020)

Ces tests sont rapides et d'une haute spécificité, mais ils sont caractérisés par une faible sensibilité. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre du COVID-19 comme l'a souligné l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa position du 08 avril 2020 (HAS, 2020)

## II .6. Traitement

Il n'existe pour le moment aucun traitement capable d'éradiquer le virus contre le COVID-19. Le traitement du COVID-19 repose initialement sur la prévention de la contamination. Cependant, la plupart des symptômes de la maladie sont traitables et une prise en charge médicale rapide peut atténuer les risques. Plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation afin d'évaluer de potentiels traitements thérapeutiques pour la COVID-19. Dans environ 80 % des cas, les patients guérissent spontanément, sans avoir besoin de traitement particulier. Les cas les plus graves sont pris en charge dans des unités de soins intensifs à l'hôpital où ils font l'objet d'une surveillance étroite.

Après de nombreuses études confirmant sa capacité de réduction de l'exacerbation de la pneumonie, la durée des symptômes et le retard de la clairance virale, le tout en l'absence d'effets secondaires sévères, la chloroquine est un traitement efficace pour la prévention et le traitement de la pneumonie à COVID-19. L'hydroxychloroquine a probablement la même action sur les virus que celle de la chloroquine puisque le mécanisme d'action de ces deux molécules est identique, et l'hydroxychloroquine peut être prescrite pendant de longues périodes, ce qui serait donc le premier choix dans le traitement du COVID-19 (Ait Addi, 2020)

Actuellement, différents médicaments sont utilisés au Maroc, Le Protocole thérapeutique comprend :

- La chloroquine (500 mg en deux prises par jour pendant dix jours) ou de sulfate d'hydroxychloroquine, (200 mg en trois doses par jour pendant dix jours).
- L'azithromycine (500 mg le premier jour puis 250 mg / jour du deuxième au 7e jour). Ce traitement est destiné aux patients n'ayant suivi aucune autre thérapie contre le coronavirus. S'il s'avère inefficace, la deuxième option consiste en une association lopinavir / ritonavir 400 mg deux fois par jour, pendant dix jours.
- Des antibiotiques en cas de surinfection bactérienne (amoxicilline, moxifloxacine ou lévofloxacine (**Errakhi, 2020**))

De plus, La société allemande BioNTech, fondée par deux scientifiques, Dr.Ugur Sahin et son épouse, Dr.Ozlem Türeci, s'est associée à Pfizer pour un vaccin contre le coronavirus, BNT162b2, qui s'est révélé efficace à plus de 90%. C'est un vaccin à ARN, il active spécifiquement le système immunitaire grâce à l'injection d'ARN messager. Dans ce cas, les ARN messagers compris pour le vaccin codent pour une version optimisée de la protéine S du SARS-CoV-2. Les résultats de la phase 1 de l'étude clinique avaient démontré que l'injection de BNT162b2 permettait la production de lymphocytes TCD4+ et TCD8+ spécifiques du receptor binding domain et d'autres parties de la protéine S du coronavirus (**Vogel, 2020**)

# **Chapitre III**

## **Généralités sur les vaccins**

### III .1 Introduction

#### III .1.1 Définition

Le vaccin est une préparation antigénique dérivée d'un agent infectieux (virus ou bactérie)

Induire chez un sujet réceptif une réponse immunitaire protectrice en cas d'exposition ultérieure à l'agent infectieux (immunoprophylaxie active)

Les vaccins sont obtenus à partir de souches inoffensives de virus ou de bactéries, d'antigènes purifiés ou d'analogues antigéniques (**Thiery, 2011**)

#### III .1.2 Objectifs

La vaccination est l'une des principales interventions de santé publique qui préviennent la morbidité et la mortalité infantiles.

La protection induite par la vaccination peut être :

- directe et individuelle : elle repose sur l'immunité post-vaccinale
- indirecte et collective : elle repose sur la réduction de la transmission interhumaine au sein d'une collectivité par une immunité dite « de troupeau ».

Selon les maladies considérées, l'objectif de la vaccination peut être :

- l'élimination de la maladie (absence de cas dans une région géographique définie pendant une période suffisamment longue), voire son éradication (disparition de l'agent infectieux au niveau mondial). Ces objectifs sont envisageables pour certaines maladies infectieuses virales comme la variole, la rougeole et la poliomyélite dont la transmission est strictement interhumaine. Et pour lesquelles la vaccination avec un taux élevé de couverture permet, sans nécessiter de rappels, l'arrêt de la circulation de l'agent infectieux.
- le contrôle de l'infection dans une population donnée, particulièrement à risque. C'est le cas des maladies infectieuses bactériennes comme la diphtérie et le tétanos qui nécessitent des rappels itératifs pour maintenir une immunité durable. La protection individuelle est ici essentielle pour réduire le nombre de cas. Lorsque la transmission interhumaine de l'agent infectieux est importante, comme pour la coqueluche, les rappels tardifs chez l'adolescent et l'adulte permettent d'installer une immunité collective de troupeau, réduisent la circulation du germe et protègent les jeunes nourrissons les plus fragiles d'une contamination de leur entourage (stratégie du « cocooning ») (**Berkouk, 2017**)

### III .2 Bases immunologiques

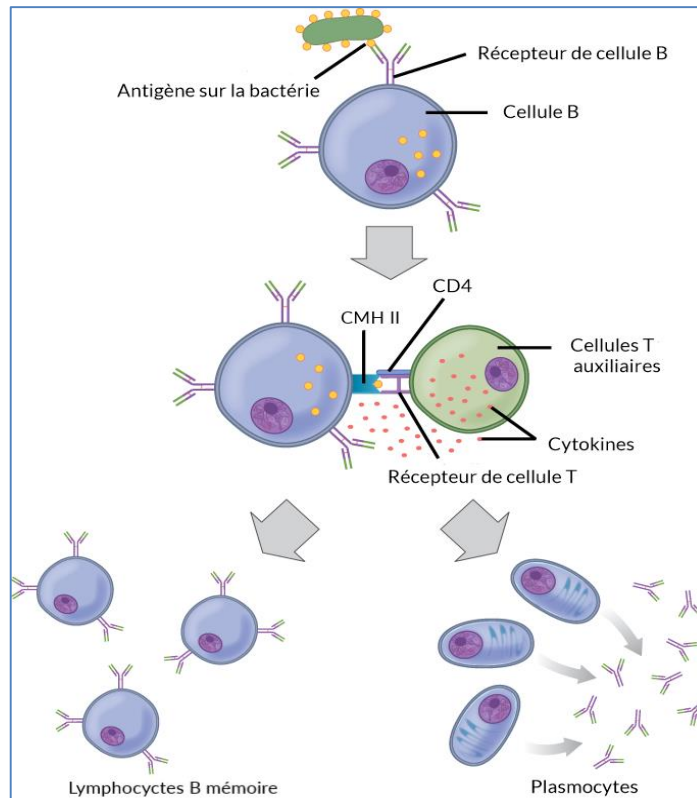
La vaccination joue sur la mémoire immunitaire ; elle permet la mise en place rapide de moyens de défense spécifiques qui prennent de vitesse le développement de l'infection.

L'efficacité d'un vaccin dépend de la réceptivité de l'hôte à l'immunogène, de sa capacité à stimuler les moyens de défense de l'organisme mais aussi de l'adaptation de la réponse ainsi produite à neutraliser l'agent infectieux.

#### III.2.1. Analyse de la réponse immune

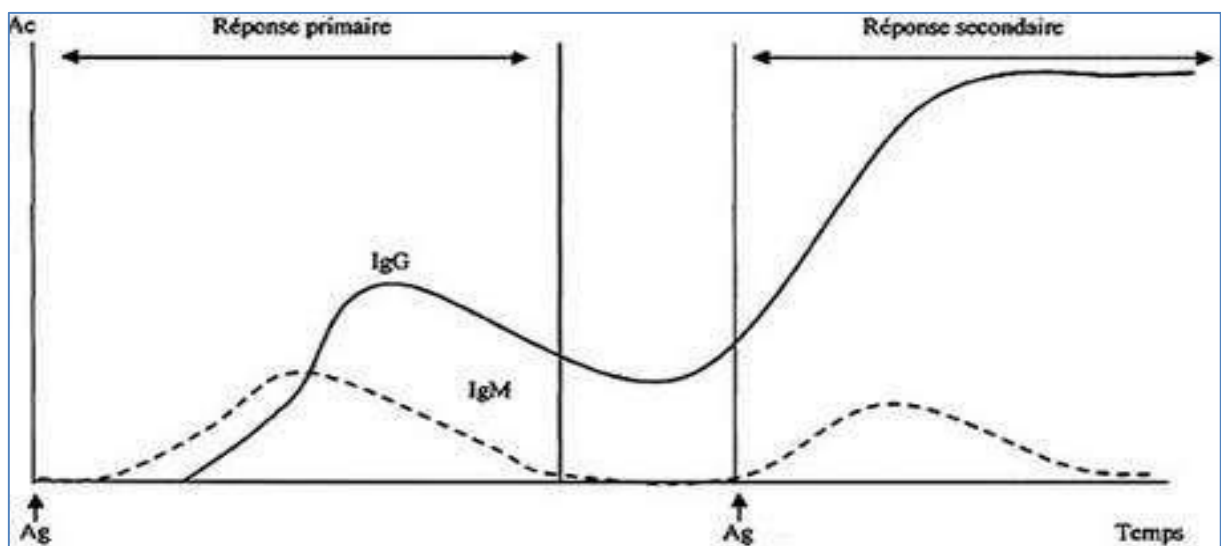
##### III.2.1.1 Les anticorps

- Les vaccins induisent la production par l'individu vacciné d'anticorps protecteurs.
- La neutralisation des effets pathogènes de l'agent infectieux se fait par différents mécanismes.
- Certains anticorps agissent sur les épitopes essentiels à l'expression du pouvoir pathogène.
- Certains s'associent au complément pour agglutiner et lyser les bactéries ou vont armer des phagocytes ou des lymphocytes et les rendre capables de reconnaître et de lyser des cellules infectées par des agents à développement intracellulaire.
- Cette immunité humorale est transférable par le sérum.
- La mesure du titre de certains anticorps est le moyen le plus commode et le plus utilisé en pratique pour évaluer l'immunisation induite par les vaccins correspondants.
- Les anticorps ne sont, en fait, qu'une expression finale de la réponse immunitaire : ils sont produits par les plasmocytes et lymphocytes B après une succession de réactions cellulaires et tissulaires provoquées par la stimulation antigénique. **(MASSIP, 2002)**



**Figure 5.** Principe de l'immunité humorale (Beshara, 2012)

Un premier contact provoque l'apparition des IgM d'abord, des IgG ensuite. Un deuxième contact, ultérieur (15 jours, voire 30 ans pour certains antigènes), donne une deuxième réponse rapide, efficace et intense, surtout en IgG (Claire, 2017)



**Figure 6.** Cinétique des Ac au cours de la réponse immunitaire humorale (Claire, 2017)

### III.2.1.2. Événements cellulaires

Les antigènes vaccinaux doivent franchir les barrières naturelles isolant l'organisme du milieu extérieur (peau, muqueuse...) Et les facteurs de défense non spécifiques susceptibles de détruire les corps étrangers avant que le système immunitaire spécifique ne soit mis en jeu.

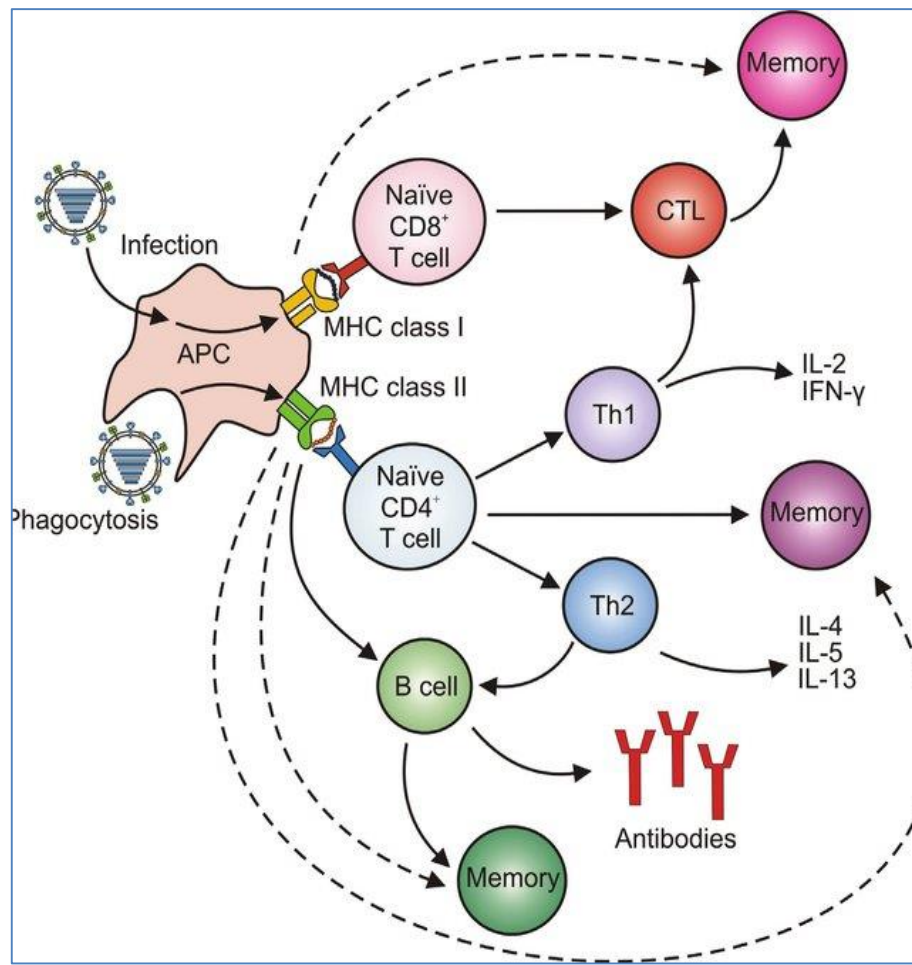
Les événements cellulaires font intervenir :

Les cellules présentatrices d'antigène : macrophages, cellules dendritiques, faisant intervenir soit le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH2 : protéines antigéniques, bactérie à développement extracellulaire) ou, au contraire, les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I pour les virus ou bactéries qui infectent les cellules phagiques (CMH1).

Les lymphocytes T auxiliaires CD4 sont activés précocement soit par des peptides antigéniques associés à des molécules HLA de classe II, soit par l'interleukine 1 produite par les macrophages sensibilisés. Il s'ensuit une production autocrine d'interleukines, notamment d'interleukine 2 et d'interféron gamma qui jouent un rôle important dans le développement de la réponse immune.

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8 reconnaissent les fragments protéiques d'origine virale présentés par les molécules de classe I du CMH. Les lymphocytes

T sont porteurs d'un récepteur pour l'antigène ; ils sont susceptibles de détruire in vitro comme in vivo des cellules infectées par des virus ou des bactéries à développement intracellulaire. Les lymphocytes CD4 sécrétant de l'interleukine 2 et de l'interféron gamma stimulent la réponse aux antigènes viraux et le potentiel cytolytique de ces lymphocytes CD8. (MASSIP, 2002)



**Figure 7.** Les acteurs principaux de l'immunité cellulaire (Beshara, 2012)

Les lymphocytes B comportent des immunoglobulines de surface qui sont capables de distinguer la conformation spatiale des antigènes. Le complexe antigène-immunoglobuline est internalisé par endocytose. Puis ces lymphocytes vont exprimer à leur surface un peptide associé au récepteur de classe II du CMH. La présence de ces complexes est reconnue par certains lymphocytes T auxiliaires qui contribuent (par l'intermédiaire des lymphokines) à la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps. Des cellules B à mémoire sont également produites : elles expriment des récepteurs IgG et IgA très spécifiques et spécialisés permettant une réponse secondaire plus adaptée et plus rapide.

La réponse immunitaire implique donc dans tous les cas une coopération cellulaire. Elle est très dépendante du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et, par conséquent, des caractéristiques génétiques de l'individu : ceci expliquerait la variabilité des réponses obtenues après inoculation d'un même vaccin chez différents sujets. (MASSIP, 2002)

En résumé, la vaccination induit deux éléments qui contribuent à la défense :

- les anticorps qui neutralisent les toxines ou agents pathogènes ou favorisent la phagocytose,
- les cellules T cytotoxiques qui vont détruire les cellules infectées. (MASSIP, 2002)

### III.2.1.3. Phénomène de rappel

Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immune est lente, peu spécifique, s'exprimant initialement par des IgM. Lors de nouveaux contacts d'antigène, le délai de réponse se raccourcit et les anticorps atteignent des titres beaucoup plus élevés : il s'agit alors essentiellement d'IgG dont la spécificité est plus grande. La réaction cellulaire est accélérée et intensifiée. Le délai peut être suffisamment raccourci pour empêcher l'apparition de manifestations cliniques de l'infection permettant d'assurer la protection du sujet.

Ce phénomène repose sur les cellules mémoire, cellules T qui atteignent leur niveau le plus élevé deux à six semaines après l'inoculation ; les cellules productrices d'anticorps augmentent lentement jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine puis décroissent lentement. Les cellules B à mémoire atteignent leur maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître lentement. Ces cellules à mémoire contribuent à la production rapide d'anticorps lors de stimulations antigéniques ultérieures (rappel).

La réactivité de l'hôte à un vaccin dépend donc de ses antécédents de stimulation antigénique homologue antérieure et de l'intégrité de son système immunitaire. (MASSIP, 2002)

### III .2.2. Caractéristiques de l'immunogène

La réactivité de l'hôte dépend aussi des propriétés immunogéniques du vaccin.

Les vaccins inertes protéiques mettent en jeu la mémoire immunologique thymo-dépendante faisant intervenir les cellules T à mémoire : une nouvelle injection déclenche l'ascension des IgG protectrices.

Les antigènes polysaccharidiques

Induisent une réponse thymo-indépendante (ne faisant intervenir que les cellules B), moins complète et moins durable, avec un effet de rappel limité. L'efficacité de ces vaccins est très amoindrie chez les enfants de moins de 2 ans.

Les vaccins complets induisent des réactions immunitaires de grande diversité dont certaines peuvent être indésirables.

Les vaccins sous-unités issus de la meilleure connaissance de la structure des agents infectieux et de leurs facteurs de virulence, ont une activité stimulatrice plus précise mais souvent moins intense.

Il est souvent nécessaire de recourir à des adjuvants. Un adjuvant a deux fonctions :

- garder l'antigène à proximité du site d'injection,
- activer des cellules présentant l'antigène de manière à favoriser la reconnaissance immune et la production d'interleukines. (MASSIP, 2002)

### III .3. Les différents types de vaccin

Les vaccins se divisent en quatre classe comme montré dans le tableau 3

**Tableau 3.** Les différents types de vaccins(CCR Sfax, 2020)

Vaccins vivants atténués	Bactéries : Vaccin BCG Virus: anti polio oral, anti rougeole, anti rubéole, anti varicelle, anti oreillons et anti fièvre jaune
Vaccins inactivés (antigènes tués)	Bactéries : Vaccin anticoquelucheux à cellules entières (Cce) Virus : Vaccin de l'encéphalite japonaise inactivé, vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)
Vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés)	Protéiques : Vaccin anti-hépatite B Vaccin anticoquelucheux acellulaire (Ca) Polysaccharidiques : Vaccin polysaccharidique antiméningococcique Vaccin polysaccharidique antipneumococcique Vaccin polysaccharidique antityphoïdique Vaccin conjugué : Vaccin anti-Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugué, vaccin antiméningococcique A et B conjugué Vaccins antipneumococciques (VPC-7, VPC-10, VPC-13) conjugués Vaccin Vi conjugué
Anatoxines	Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique

### III .3.1 Les vaccins atténués ou vivants

Certains microorganismes peuvent être atténués dans des conditions de culture anormales sur des périodes prolongées. En raison de leur capacité de croissance transitoire, ces vaccins atténués miment l'infection naturelle avec une immunogénicité accrue et l'induction d'une mémoire immunitaire. Par conséquent, ces vaccins ne nécessitent souvent qu'une seule immunisation et ne nécessitent pas d'adjonction d'adjuvants. L'inconvénient majeur des vaccins vivants atténués est la possibilité de retour phénotypique vers une forme virulente (réversion). De ce fait, ils sont contre-indiqués chez les sujets souffrant de déficits immunitaires ou traités avec des immunosuppresseurs. La grossesse constitue également une contre-indication aux vaccins vivants à cause du risque de transfert materno-fœtal. La réponse immunitaire est à la fois humorale et cellulaire, sauf pour le BCG où elle est exclusivement cellulaire. Elle peut être également locale lorsque l'inoculation vaccinale se fait au niveau d'une muqueuse (IgA digestives avec le vaccin polio oral).

### III .3.2 les vaccins tués ou inactivés

Une autre approche fréquemment utilisée dans la production d'un vaccin est d'inactiver le pathogène par la chaleur ou par des moyens chimiques, de telle façon qu'il ne soit plus capable de répliquer chez l'hôte. Ces vaccins tués sont exempts de risque infectieux. Ils nécessitent plusieurs injections pour obtenir une immunisation satisfaisante et l'immunité anti-infectieuse requiert des rappels pour être maintenue. En raison de l'absence de répliquer chez l'hôte, les vaccins tués induisent préférentiellement une réponse humorale et sont moins efficaces dans l'induction d'une immunité à médiation cellulaire.

### III .3.3 Les vaccins en sous-unités

Certains des risques associés aux vaccins utilisant des organismes entiers vivants ou tués peuvent être évités avec les vaccins qui sont constitués avec des macromolécules spécifiques purifiées ou recombinantes dérivées des pathogènes. Trois formes générales de tels vaccins sont d'usage courant : les exotoxines (anatoxines), les polysaccharides capsulaires et les glycoprotéines de surface. -Les anatoxines : certaines bactéries, telles que celles responsables de la diphtérie et du tétanos, produisent des exotoxines. Ces exotoxines sont responsables de la plupart des symptômes de la maladie secondaire à l'infection. Les vaccins sont obtenus en purifiant l'exotoxine puis en l'inactivant par le formol. Ainsi, il en résulte des anatoxines ayant gardé leur immunogénicité mais perdu leur toxicité. -Les vaccins polysaccharidiques : Une des limites de ces vaccins est leur incapacité d'activer les LT auxiliaires CD4+. À la place, ils activent des LB d'une manière thymo-indépendante engendrant une réponse à IgM avec peu ou

pas de commutation isotypique, pas de maturation d'affinité et peu voire pas de développement de lymphocytes « mémoire ». Par conséquent, les vaccins qui conjuguent l'antigène polysaccharidique à une protéine porteuse (carrier) peuvent s'affranchir de ce problème en induisant une réponse thymo-dépendante. Ce groupe de vaccins inclut : l'hæmophilus influenzae, les méningocoques des groupes A et C et le pneumocoque. -Les fractions protéiques : Il s'agit en général de protéines recombinantes. Le gène de la protéine immunogène est cloné et exprimé dans des cultures cellulaires. Le 1er vaccin utilisant un antigène recombinant, approuvé pour une utilisation chez l'homme, est le vaccin contre l'hépatite B. L'immunogénicité des vaccins en sous-unités comme celle des vaccins à microorganismes tués ou inactivés est plus faible que celle des vaccins vivants, ce qui nécessite des injections répétées. Une primo vaccination faite de 2 à 3 injections à 1 mois d'intervalle est nécessaire afin d'induire la réponse primaire. Des rappels permettent d'obtenir une réponse de type secondaire et d'assurer une bonne protection avec mémoire prolongée. L'adjonction d'un adjuvant est souvent nécessaire.

### III .3.4 Anatoxines : Diphtérie, tétanos

Anatoxines : toxines qui sous l'action du formol et de la chaleur ont perdu leur toxicité tout en gardant leur pouvoir antigénique (CCR Sfax, 2020)

### III .4 Les vaccins du nouveau calendrier national de vaccination Algérien

**Tableau 4.** Nouveau calendrier vaccinal en Algérie (JO, 2018)

Age	Vaccin		
Naissance	BCG	HVB	
02 mois	DTCa-Hib -VPI-HVB	Pneumococcique	
04 mois	DTCa-Hib-VPI-HVB	Pneumococcique	VPO
11 mois	ROR		
12 mois	DTCa-Hib-VPI-HVB	Pneumococcique	VPO
18 mois	ROR		
06 ans	DTCa (enfant)	VPI	
11-13 ans	Dt (adulte)		
16-18	Dt (adulte)		
Tous les 10 ans	Dt (adulte)		

**III.4.1. Le vaccin contre la tuberculose BCG**

Le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est un vaccin vivant atténué, dérivant de la souche de Calmette et Guérin

Le vaccin BCG se présente sous forme lyophilisée (desséchée) en flacons multi doses (10 et 20 doses) de vaccin et accompagné d'une ampoule de solvant permettant la reconstitution du vaccin.

**III.4.2. Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO)**

Le VPO est un vaccin vivant atténué trivalent contenant les trois types de virus (1, 2,3)

Le Vaccin anti Poliomyélitique Oral (VPO) se présente sous forme liquide en flacons de 10 et 20 doses.

**III.4.3. Le vaccin antipoliomyélitique injectable (VPI)**

Jusqu'à l'éradication de la poliomyélite dans le monde, le VPO reste la principale mesure préventive contre la maladie. C'est pourquoi le VPI est recommandé en plus du VPO et ne le remplace pas.

Le VPI est un vaccin trivalent contient les trois types de virus (1,2, 3) sous forme inactivée

Le VPI se présente sous forme liquide en flacon uni dose à 0, 5 ml (1 dose) et multi doses (2 doses, 5 doses et 10 doses).

**III.4.4 Le vaccin contre l'hépatite virale B**

Le vaccin contre l'hépatite virale B protège contre l'infection par le virus de l'hépatite virale B. C'est un vaccin obtenu par des techniques de recombinaison génétique.

Le vaccin contre l'hépatite virale B utilisé, se présente

Seul (monovalent) sous la forme d'un liquide trouble contenu dans des flacons mono ou multi doses ou dans des dispositifs d'injection autobloquants pré remplis de 0.5 ml de vaccin Associé au vaccin combiné (DTC-Hib-HVB)

**III.4.5 Le vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos et la Coqueluche Pédiatrique**

Le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche est combiné. Il s'agit de l'anatoxine diphtérique, de l'anatoxine tétanique et d'une souche de bacille Bordet-Gengou tué et adsorbé, à germes entiers, pour le vaccin anticoquelucheux.

Le DTC (Anti diphtérique ; Anti tétanique ; Anti coquelucheux) pédiatrique, est un vaccin liquide. Il existe sous deux formes

Ampoule unidose de 0,5 ml de vaccin,

Flacon multidoses à raison de 10 doses par flacon.

#### **III.4.6. Le vaccin contre la Diphtérie et le Tétanos Adulte (dT)**

Le vaccin dT adulte est un vaccin combiné. Il s'agit de l'anatoxine diphtérique et de l'anatoxine tétanique.

Le vaccin dT adulte est un vaccin liquide. Il se présente sous forme d'ampoule unidose de 0.5 ml de vaccin. (Berkouk, 2017)

#### **III.4.7. Le vaccin combiné contre la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole (ROR)**

Le vaccin ROR est un vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Le vaccin ROR se présente sous la forme lyophilisée accompagné d'une ampoule de 5 ml de solvant. Il est capital de n'utiliser que le solvant fourni avec le vaccin.

Le vaccin ROR existe sous deux formes : en unidose (flacon d'une dose) et en multi doses (flacons de 2 doses, 5 doses et 10 doses)

3.4.8. Le vaccin combiné contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, l'Hépatite Virale B, l'*Haemophilus Influenzæ b*(DTC-Hib-HVB)

Ce vaccin est dit combiné, il protège contre cinq maladies : la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite virale B et l'infection à *Haemophilus influenzae b*.

Il se présente sous deux formes :

- forme lyophilisée : La composante Hib lyophilisée elle est reconstituée avec la composante liquide diphtérie, tétanos, coqueluche à germes entiers, hépatite virale B
- forme liquide : les composants Hib, diphtérie, tétanos, coqueluche à germes entiers

Ce vaccin se présente en flacons de 2 doses, 10 doses

#### **III.4.9. Le vaccin anti-pneumococcique**

Le vaccin anti-pneumococcique est un vaccin polysidique conjugué à 13 valences 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F.

Le vaccin se présente sous forme d'une seringue pré remplie de 0,5 ml ou de flacon uni dose de 0,5 ml. (Berkouk, 2017) (JO, 2018)

### III. 5. Situations particulières

#### III. 5.1-Vaccination des patients atteints d'immunodépression

- Les vaccinations avec vaccins atténués (vivants) sont contre indiquées en cas de déficit immunitaire, quel que soit son type, congénital ou acquis : chimiothérapie récente (moins de 6 mois), traitements immunosuppresseurs, corticothérapie générale supérieure à 2mg/kg/j ou 20 mg/j pendant plus de 14 jours.

- Les autres vaccinations doivent être effectuées.

#### III. 5.2-Vaccination des enfants nés de mère séropositive pour le VIH

Recommandations valables hors Programme Elargi de Vaccination de l'OMS

- Application du calendrier pour la vaccination diphtérie tétanos coqueluche polio Haemophilus influenzae b, hépatite B, pneumocoque.

- Pas de BCG sauf en cas de tuberculose dans l'entourage

- Vaccination Rougeole, Oreillons, Rubéole à discuter avec l'équipe soignante - Rattrapage secondaire complet si l'enfant s'avère non infecté. (Berkouk, 2017)

### III. 6. Vaccins disponibles contre le Covid19

Depuis que l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO) a déclaré la manifestation COVID-19 une pandémie en mars 2020, le virus a prétendu plus de 2,5 millions de durées mondial avec vers le haut de 113 millions de cas confirmé par des essais en laboratoire (mars 2021). (Moore, 2021)

La pandémie a influencé presque chaque coin de durée, entraînant des économies globales caler, changeant la voie que nous travaillons et agissons l'un sur l'autre avec des nos aimés, et étirant des systèmes de santé à la limite. Des gouvernements autour du monde ont été forcés de mettre en application des restrictions brutales à l'activité humaine pour limiter l'écart du virus.

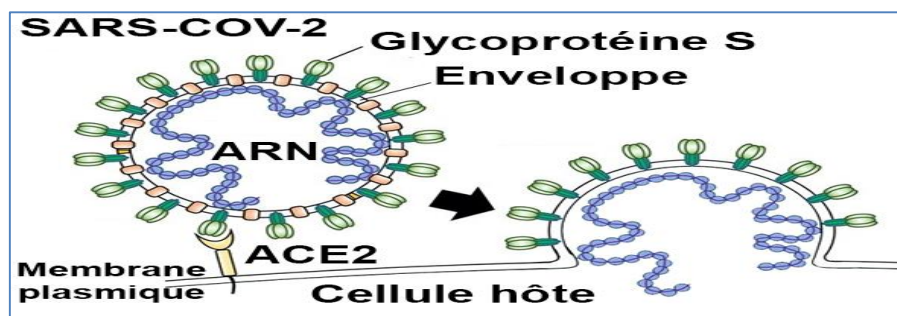
La vaccination COVID-19 offre maintenant une voie au passage hors de cette phase de la pandémie. Sans eux, beaucoup de scientifiques croient que l'immunité naturelle de troupeau n'aurait pas été suffisante pour remettre la société à son statu quo normal et qu'elle aurait eu comme conséquence la fatalité extrême. C'est quelque chose qui a été fait écho par beaucoup

d'organismes de santé comprenant l'OMS. Dans un scénario sans accès aux vaccins, les mesures comportementales strictes ont pu avoir dû demeurer pour l'avenir.

Heureusement, le début de 2021 a vu l'approbation donnée de secours de nombreux vaccins et commence leur déroulement dans les pays en travers du monde. À partir de mars 2021, simplement timide de 300 millions de doses vaccaniques avait été administré. Les chiffres donnent l'espoir d'un renvoi à la normale. Cependant, la vaccination COVID-19 globale relève plusieurs défis qui peuvent influencer sa réussite. (OMS, 2021)

### III. 6.1. Mode d'action du vaccin pour empêcher le développement de la COVID-19

Se trouvant à la surface du virus, la glycoprotéine S permet l'entrée du virus dans les cellules humaines via son interaction avec un récepteur, identifié comme étant l'enzyme ACE2, présent à la surface des cellules infectées. Plusieurs structures partielles de la glycoprotéine S, seule ou en complexe avec son récepteur ACE2, ont été déterminées. Ces informations structurales peuvent être exploitées pour d'une part l'identification d'inhibiteurs empêchant l'entrée du virus dans la cellule (antiviraux), et d'autre part, pour le développement de vaccins. Étant à la surface du SARS-CoV-2, la glycoprotéine S peut être reconnue par le système immunitaire. Les principaux anticorps neutralisants reconnaissent en effet cette protéine. Le développement d'un vaccin efficace contre SARS-CoV-2 nécessitera d'identifier les régions de la glycoprotéine S ayant un fort potentiel immunogène et entraînant une réponse immunitaire efficace et spécifique contre ce virus. (IPL, 2021)

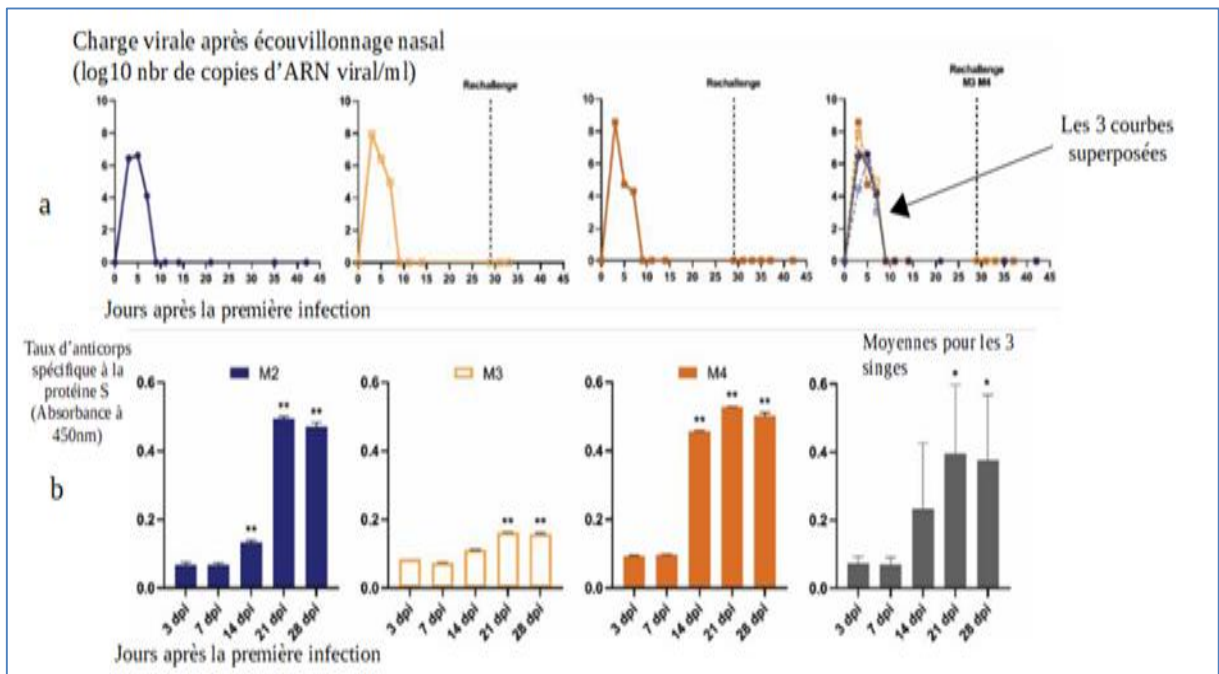


**Figure 8.** Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain (Moore, 2021)

### III.6.2. La mise en évidence d'une immunité contre le coronavirus chez le singe

Des essais expérimentaux ont été réalisés chez le singe afin de vérifier si le singe après avoir été infecté par le SARS-CoV-2 et guéri, présente une immunité suffisante pour ne pas déclarer de nouveau la maladie lors d'une réinfection : les 3 singes (M2, M3, M4) étudiés ci-dessous ont été infectés (par injection) par le SARS-CoV-2 humain et on a mesuré la charge virale traduisant la multiplication du virus, par des prélèvements les jours qui ont suivi l'infection. Après guérison, les singes M3 et M4 ont subi une seconde injection du virus (indiquée par le terme

« Rechallenge » sur les graphiques), on a de nouveau testé la présence du virus suite à cette seconde injection chez les singes. En parallèle le taux d'anticorps spécifiques à la protéine S du coronavirus, a été mesuré par un test Elisa à partir du sérum des singes à différents temps après la première injection. (Timmins, 2020)



**Figure 9.** (a) : charge virale après écouvillonnage nasale / (b) : taux d'anticorps spécifique à la protéine S

La figure III.5 (a) représente la détection de l'ARN viral du SARS-CoV-2 et la mesure de la charge virale pour un prélèvement réalisé au niveau des fosses nasales. (Résultats comparables au niveau de la gorge ou de l'anus).

La charge virale a été mesurée aussi dans le corps du singe M3 après la seconde injection du virus, et s'avère nulle dans l'ensemble des organes testés.

La figure III.5 (b) montre le niveaux d'IgG (anticorps) spécifiques contre la protéine S (Spike) du SARS-CoV-2 pour chaque singe.

Les niveaux d'IgG spécifiques de l'antigène antiviral ont été détectés 3, 7, 14, 21, 28 jours après la première infection (dpi : days post infection). (Linlin Bao, 2020)

### III.6.3. Les vaccins contre la maladie à coronavirus






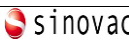



Les vaccins sauvent des millions de vies chaque année. Leur mode d'action consiste à entraîner et à préparer le système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme) à reconnaître et à combattre les virus et les bactéries qu'ils ciblent. Ainsi, si l'organisme se trouve par la suite exposé à ces mêmes agents pathogènes, il est immédiatement prêt à les détruire, ce qui permet de prévenir la maladie.




Au 18 février 2021, au moins sept vaccins différents avaient été mis à disposition dans les pays par l'intermédiaire de trois plateformes, comme montre le tableau OMS. (Tableau 5)

La vaccination doit viser en priorité les populations vulnérables dans tous les pays.

Parallèlement, plus de 200 vaccins candidats sont en cours de mise au point, dont plus d'une soixantaine sont en phase de développement clinique.

**Tableau 5. Statuts des vaccins anti-Covid selon OMS (OMS, 2021)**

	Manufacturer	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Anticipated decision date***
1.		BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized	31/12/20
2.		AZD1222	Core – EMA NonCOVAX	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	Accepted core data of AZ – non-Covax  Data for Covax expected in March 2021	Non-Covax Core data.  Awaited	NA  March – April 2021
3.		AZD1222	MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Assessment in progress in conjunction with MFDS	Mid Feb 2021
4.		Covishield (ChAdOx1_nCoV19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	In progress	Mid Feb 2021
5.		SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	In progress	Earliest March
6.		SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	Additional expected end of Feb 2021		Earliest March
7.		mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	Additional data expected on 11 Feb 2021		Estimated end of Feb 2021
8.		Ad26.COV2.S	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	Rolling data to EMA – Dec, 29 Jan 2 <sup>nd</sup> half Feb 2021	Not yet started.  Use abridged procedure relying on EMA	March - April 2021
9.		Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted	Several meetings held.	Rolling data expected 09 and 15 Feb 2021.		

10.	Manufacturer	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Anticipated decision date***
11.	 康希诺生物 CanSinoBIO	Ad5-nCoV	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	✓	✓	Rolling data starting April 2021		
12.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI. Reply sent on 15/01/2021				
13.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	Response to Second EOI sent 29 Jan 2021.additional information requested.				
14.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under initial development				
15.	 Sinopharm / WIBP <sup>2</sup>	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	No pre-submission meeting yet					
16.	 NOVAVAX		EMA	No pre-submission meeting yet.	Awaiting decision on submission.				

Dans notre travail on va parler brièvement dans ce chapitre sur les vaccins : Pfizer/BioNTech, Moderna et Sinopharm, puis on va détailler avec les vaccins Sputnik V et AZD1222 dans les chapitres IV et V.

### III.6.3.1. Le vaccin Pfizer/BioNTech

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a homologué 31 décembre 2020 le vaccin anti-COVID-19 à ARNm COMirnaty au titre de la procédure pour les situations d'urgence. Le vaccin de Pfizer/BioNTech est ainsi le premier à être validé par l'OMS au titre de cette procédure depuis le début de l'épidémie (OMS, 2020)

Le vaccin Pfizer/BioNTech est un vaccin à ARN messenger. C'est une technologie nouvelle, qui n'a pas fait ses preuves contre d'autres virus jusqu'ici. Concrètement, les chercheurs utilisent une séquence génétique du coronavirus (ARNm) et l'injectent à l'intérieur de la cellule humaine. Cette cellule va l'utiliser pour produire la protéine virale associée qui va faire réagir le système immunitaire. Dans le cas du virus Sars-CoV-2, cette protéine est appelée "Spike". Les vaccins à ARNm ont le même objectif que les vaccins traditionnels, à savoir déclencher une réponse immunitaire pour que l'organisme puisse se défendre. (Giorgetta, 2021)

Le vaccin est administré par injection (0,3 mL) dans le muscle du bras. Pour que le vaccin soit le plus efficace possible, il faut recevoir 2 doses : une dose initiale, puis une deuxième dose 21 jours plus tard.

L'immunité se développe avec le temps. Il faut environ deux semaines pour développer une protection significative contre la COVID-19. Pour obtenir la meilleure protection, vous aurez besoin d'une deuxième dose.

Des études cliniques ont démontré qu'une semaine après l'administration de la deuxième dose, le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 offrait une protection de :

95 % chez les participants aux essais âgés de 16 ans et plus

100 % chez les participants aux essais âgés de 12 à 15 ans (sante-canada, 2021)

Comme pour tout vaccin, 3 grandes phases d'études cliniques ont été nécessaires à l'évaluation du vaccin Pfizer/BioNTech par les autorités sanitaires. Les résultats de l'essai clinique de phase 3 débuté le 27 juillet 2020 ont été publiés dans le "New England Journal of Medicine" le 10 décembre dernier.

Cette étude a montré que

1. COMIRNATY® avait un taux d'efficacité de 95% chez les participants sans infection antérieure par SARS-CoV-2

2. Réduction du risque de transmission du virus de la Covid-19

3. L'administration d'une dose unique du vaccin de Pfizer-BioNTech à des personnes ayant contracté la Covid-19 améliorait "considérablement" les réponses d'anticorps capables de neutraliser les variantes B.1.1.7 (anglais) et B.1.351 (sud-africain). **(Giorgetta, 2021)**

### III.6.3.2. Le vaccin de Sinopharm

Le 7 mai 2021, l'Organisation mondiale de la santé a approuvé l'utilisation du vaccin Sinopharm, déjà utilisé en Chine et dans 45 autres pays.

Le vaccin de Sinopharm a déjà été distribué à près d'un million de personnes en Chine dans le cadre d'un programme d'urgence. **(Tan, 2012)**

Développé par le laboratoire Sinovac, CoronaVac est un vaccin contenant le virus SRAS-CoV-2 qui a été inactivé (tué) et ne peut pas provoquer la maladie. Il contient également un "adjuvant", une substance qui aide à renforcer la réponse immunitaire au vaccin

Ce vaccin est administré par voie intramusculaire en deux doses : J0 et J14.

Les vaccins anti- Covid-19 des laboratoires chinois Sinopharm et Sinovac ont fait leurs preuves, assure le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui s'est réuni du 22 au 25 mars, experts chargés de formuler des recommandations en matière de vaccination. Dans un document résumant les principaux points soulevés pendant la réunion, les experts ont indiqué que ces deux vaccins chinois - qui ont déposé une demande d'homologation devant l'OMS - ont "démonstré leur sûreté et leur bonne efficacité contre le Covid-19 lorsque le malade présente des symptômes". **(CAPITAL, 2021)**

Les essais cliniques de phase III sont réalisés sur 50 000 volontaires répartis dans 10 pays dont les Émirats arabes unis, l'Argentine, le Pérou, l'Égypte ou encore la Jordanie. Selon les observations menées lors du programme d'urgence, certains participants ont ressenti une boursoufflure temporaire à l'endroit où l'injection a été réalisée, d'autres ont eu une fièvre bénigne. La plupart n'ont pas eu d'effet secondaire, et n'ont pas été infectés. Cependant, les conclusions de la phase III devraient apporter des informations plus précises. **(Poignon, 2021)**

### III.6.3.3. Le vaccin Moderna

Les Instituts américains de la santé (NIH) ont annoncé, le 16 mars 2020, le début d'un premier essai clinique pour un vaccin contre le Covid-19

Comme le vaccin de Pfizer et de BioNTech, le vaccin de la société Moderna est un vaccin dit à ARN messenger. Cette technologie ultra-innovante consiste à injecter des brins d'instructions génétiques (ARN messenger) qui vont conduire nos cellules à fabriquer des protéines ou "antigènes" spécifiques du coronavirus. Ces protéines vont être identifiées par le système immunitaire, qui va alors produire des anticorps. **(Doctissimo, 2021)**

Le SAGE recommande d'utiliser le vaccin mRNA-1273 de Moderna selon un calendrier de deux doses (100 µg, 0,5 ml chacune) à 28 jours d'intervalle. Si nécessaire, l'intervalle entre les doses peut être étendu jusqu'à 42 jours.

Il est recommandé de suivre le calendrier complet et d'utiliser le même produit pour les deux doses

L'efficacité observée du vaccin Moderna est d'environ 92 % contre la COVID-19, et la protection commence 14 jours après la première dose. **(OMS, 2021)**.

L'efficacité du vaccin est avérée pour diminuer drastiquement le nombre de cas symptomatiques de la Covid-19

Le vaccin Moderna est efficace à 90% contre le Covid-19 et à 95% contre les formes graves de la maladie, a annoncé la firme de biotechnologie américaine dans de nouveaux résultats publiés mardi 13 avril 2021. **(Giorgetta, 2021)**

Après l'administration du vaccin Moderna, les effets suivants ont été constatés :

- Légères réactions locales autour du point d'injection
- Maux de tête
- Douleurs musculaires
- Frissons
- Fièvre

# **Chapitre IV**

## **Le vaccin russe Sputnik V**

## IV.1. Présentation de laboratoire fabricant :



**Figure 10.** Le siège d'Institut de recherche Gamaleya d'épidémiologie et de microbiologie

Le Centre national d'épidémiologie et de microbiologie Gamaleya est un leader mondial dans le domaine de la recherche. Le centre a été fondé en 1891 en tant que laboratoire privé. Depuis 1949, il porte le nom de Nikolai Gamaleya, pionnier des études microbiologiques russes.

Gamaleya a étudié au laboratoire du biologiste français Louis Pasteur, à Paris. Gamaleya a ouvert le deuxième centre de vaccination contre la rage au monde, en 1886 en Russie. Au XXe siècle, Gamaleya, en tant que chef du Centre, a combattu des épidémies de choléra, de diphtérie et de typhus et a organisé campagnes de vaccination massive en Union soviétique.

Le centre gère l'une des plus grandes « bibliothèques de virus » au monde et possède son propre centre de production de vaccins. Depuis les années 80, le Centre Gamaleya a dirigé l'effort pour développer une plate-forme technologique utilisant des adénovirus, présents dans les adénoïdes humaines.

Le Centre Gamaleya a développé et enregistré avec succès en 2015 deux vaccins contre l'Ebola (et encore un autre vaccin a été enregistré en 2020) en utilisant la plateforme de vecteurs adénovirus. Les vaccins ont été officiellement approuvés par le ministère russe de la Santé. Environ 2000 personnes en Guinée ont reçu déjà des injections des vaccins Gamaleya en faisant partie des essais cliniques de Phase III. En 2017-2018. Le centre de recherche Gamaleya a obtenu un brevet international pour son vaccin contre l'Ebola.

Le centre de recherche Gamaleya a utilisé des vecteurs adénoviraux pour développer des vaccins contre la grippe et contre le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS). Les deux vaccins sont actuellement dans un stade avancé d'essais cliniques.

Depuis 1997, Alexander Gintsburg, membre de l'Académie des Sciences de Russie, dirige le centre Gamaleya. (Spunik, 2021)

#### IV.2 Informations générales sur Sputnik V

Sputnik V est le premier vaccin enregistré au monde basé sur la plateforme de vecteurs d'adénovirus humains bien étudiée. Sputnik V est déjà enregistré dans plus d'une 65 de pays du monde.

Plus de 31 000 volontaires participent aux essais cliniques post-enregistrement de Sputnik V menés en Russie. Des essais cliniques de phase III du vaccin russe sont en cours aux EAU, en Inde, au Venezuela et en Biélorussie.



**Figure 11.** Vaccin de Sputnik V (Gamaleya)

Sputnik V est l'un des trois vaccins au monde avec une efficacité de plus de 90 %. Le taux d'efficacité de 91,6 % a été calculé sur la base des données concernant 19 866 volontaires ayant reçu les deux injections du vaccin ou du placebo avec seulement 78 cas confirmés de COVID-19 à l'étape de contrôle final.

Selon les résultats de l'analyse de 3,8 millions de Russes vaccinés, l'efficacité du vaccin Sputnik V est de 97,6 %.

Le prix d'une dose de Sputnik V sur le marché international sera inférieur à 10 dollars américains (il est à signaler que c'est un vaccin à deux doses). La forme lyophilisée (sèche) du

vaccin peut être conservée à une température comprise entre 2 et 8 degrés Celsius, ce qui facilite sa distribution dans le monde entier, y compris dans les régions difficiles d'accès.

Le vaccin russe destiné aux marchés étrangers sera produit par les partenaires internationaux du RDIF en Inde, au Brésil, en Chine, en Corée du Sud et dans d'autres pays.

Le vaccin porte le nom du premier satellite spatial soviétique. Le lancement de Spoutnik-1, en 1957, a donné un nouvel élan à l'exploration spatiale dans le monde entier créant le soi-disant «Moment Spoutnik» pour la communauté mondiale.

Le Ministère de la Santé de la Fédération de Russie, le Centre national de recherche en épidémiologie et microbiologie Gamaleya du ministère de la Santé de la Fédération de Russie et le Fonds d'investissement direct russe (RDIF, le fonds souverain de la Fédération de Russie) annoncent l'enregistrement du vaccin à dose unique Sputnik Light contre la nouvelle infection à coronavirus.

Sputnik Light est le premier composant (sérotypé d'adénovirus humain recombinant numéro 26 (rAd26)) du vaccin Sputnik V, le premier vaccin enregistré au monde contre le coronavirus.

"Sputnik Light" est efficace contre toutes les nouvelles souches de coronavirus, selon les résultats des études de laboratoire du Centre national de recherche en épidémiologie et microbiologie Gamaleya.

Les études d'innocuité et d'immunogénicité de phase I / II du vaccin Sputnik Light ont démontré les résultats suivants :

- L'immunisation avec le vaccin Sputnik Light permet de développer le taux d'anticorps IgG spécifiques de l'antigène chez 96,9% des personnes le 28e jour après la vaccination ;
- Des anticorps neutralisants de virus ont été produits le 28e jour après l'immunisation chez 91,67% des personnes ayant reçu une injection du vaccin Sputnik Light.
- La réponse immunitaire cellulaire contre la protéine S du SARS-CoV-2 se développe chez 100% des volontaires déjà le 10ème jour ;
- L'immunisation avec le vaccin Sputnik Light des personnes qui ont une immunité préexistante contre le SARS-CoV-2 permet une augmentation de plus de 40 fois des titres d'anticorps IgG spécifiques de l'antigène chez 100% des personnes vaccinées déjà le 10e jour ;

- Aucun événement indésirable grave n'a été signalé après la vaccination avec Sputnik Light.

Le vaccin à deux doses Sputnik V reste le principal vaccin pour l'immunisation de la population.

Au moins 57 pays ont autorisé ce vaccin dans le monde. Dans l'Union européenne, seule la Hongrie l'a autorisé. Les résultats d'un essai clinique de phase 3, publiés dans The Lancet, montrent une efficacité d'environ 92 %, y compris chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

**(KORSIA, 2021)**

### **IV.3 Composition et description**

Le vaccin Sputnik V, du laboratoire russe Gamaleya, utilise la protéine S (ou protéine de spicule) complète du SARS-CoV-2, dont le gène est inséré dans le génome d'un adénovirus humain non répliquatif de type 26 ou de type 5.

Chaque dose de vaccin Sputnik V contient  $10^{11}$  particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) exprimant la protéine S.

Sputnik V est un vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliquatif (Adénovirus), nommé autrement Spoutnik V, Gam-COVID-Vac. **(HMRF, 2021)**

### **IV.4 Indications**

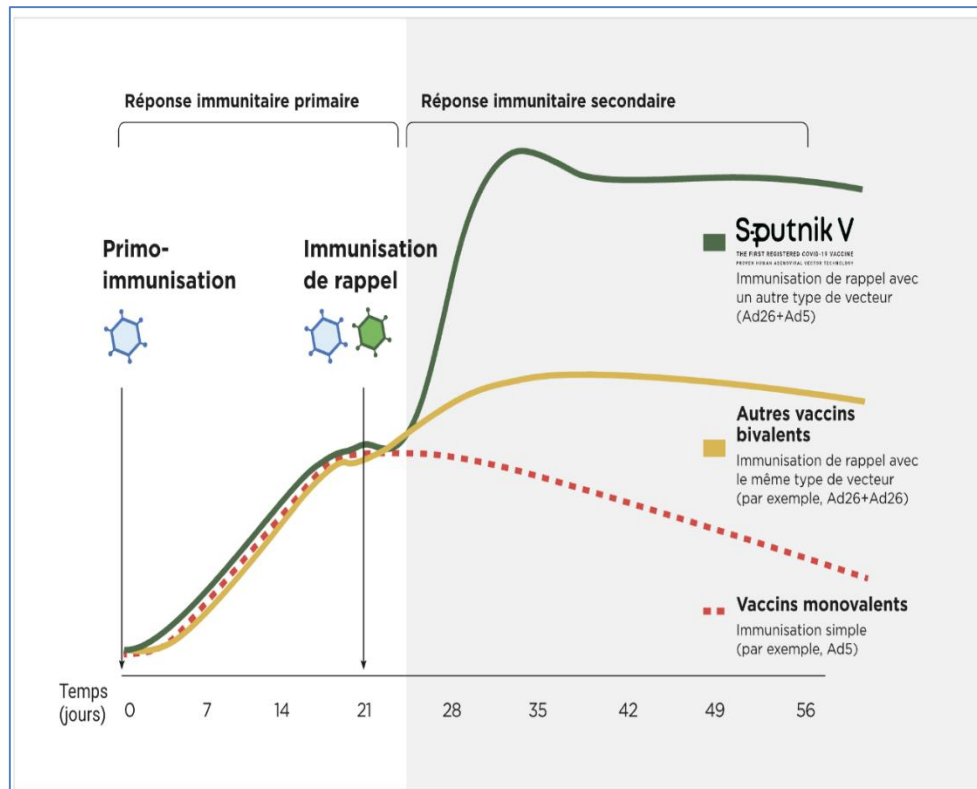
La vaccination par sputnik V est recommandée à toutes les personnes exposées à la maladie particulièrement les personnes âgées et vulnérables qui souffrent de maladies chroniques ou comorbidités et aux professionnels de la santé. **(CTNCV, 2021)**

### **IV.5 Posologie**

Deux doses par voie intramusculaire : **J0 et J21**.

Le schéma vaccinal comporte deux doses administrées par voie intramusculaire à 21 jours d'intervalle. Une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd26-S est administrée à J0 et une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd5-S est administrée à J21 jours.

Cette stratégie consistant à utiliser deux vaccins différents est appelée "prime-boost" ou "amorce-rappel". L'utilisation de deux vecteurs différents, permet d'éviter l'effet d'une immunité anti-vecteur développée après la première injection et qui pourrait nuire à l'efficacité de la deuxième. **(HMRF, 2021)**



**Figure 12.** Avantages de l'immunisation prime-boost. (Gamaleya, 2021)

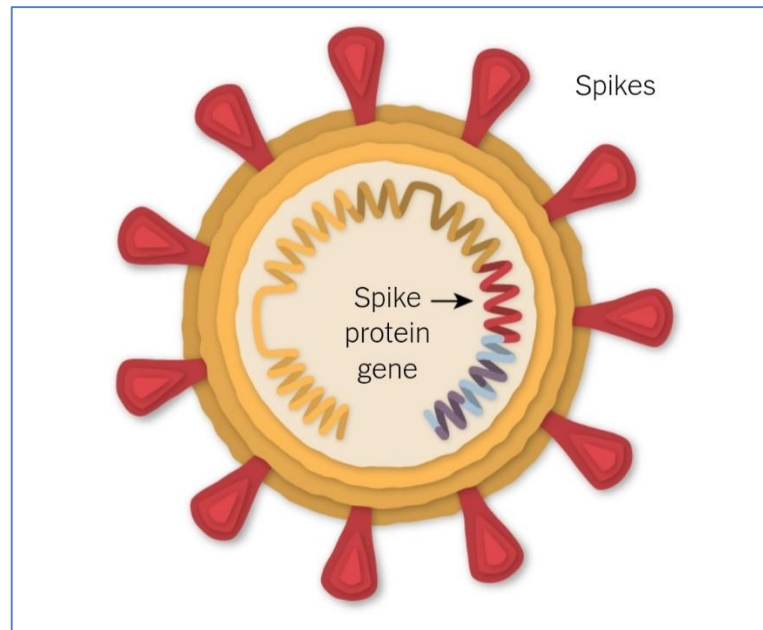
#### IV.6 Mode d'action du vaccin de Gamaleya

Gamaleya a publié une étude en février montrant que deux doses du vaccin avaient un taux d'efficacité de 91,6%. La Russie l'utilise dans une campagne de vaccination de masse, et le vaccin a été approuvé pour une utilisation d'urgence dans des dizaines d'autres pays.

En mai, une version à dose unique baptisée « Spoutnik Light » a été autorisée pour une utilisation d'urgence en Russie, avec une efficacité annoncée de 79,4 %.

##### IV.6.1. Le rôle du protéine S dans la pénétration du virus

Le virus SARS-CoV-2 est parsemé de protéines qu'il utilise pour pénétrer dans les cellules humaines. Ces soi-disant protéines de pointe constituent une cible tentante pour des vaccins et des traitements potentiels.

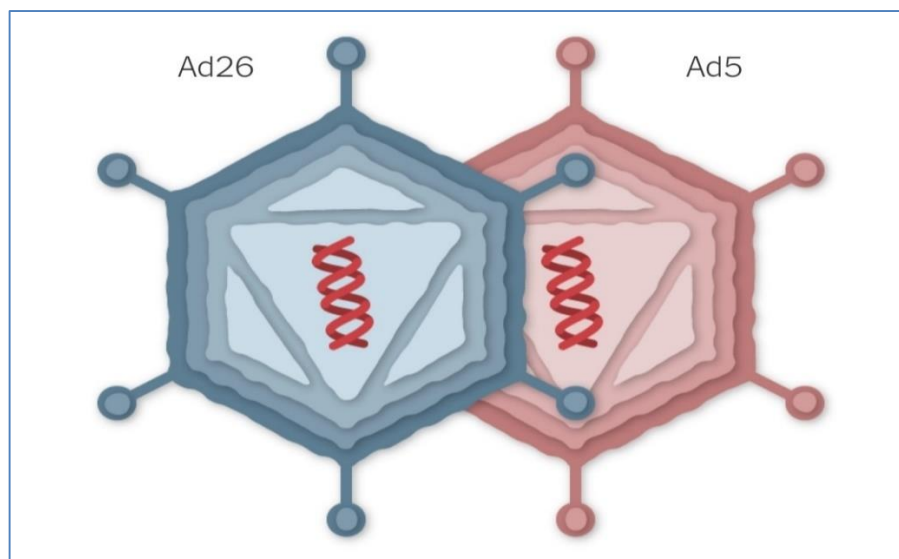


**Figure 13.** protéine S du virus.(Zimmer, 2021)

Sputnik V est basé sur les instructions génétiques du virus pour construire la protéine de pointe. Mais contrairement aux vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna, qui stockent les instructions dans de l'ARN simple brin, Sputnik V utilise de l'ADN double brin.

#### IV.6.2 ADN à l'intérieur des adénovirus

Les chercheurs ont développé leur vaccin à partir d'adénovirus, une sorte de virus qui provoque le rhume. Ils ont ajouté le gène du gène de la protéine de pointe du coronavirus à deux types d'adénovirus, l'un appelé Ad26 et l'autre appelé Ad5, et les ont conçus pour qu'ils puissent envahir les cellules mais pas se répliquer.

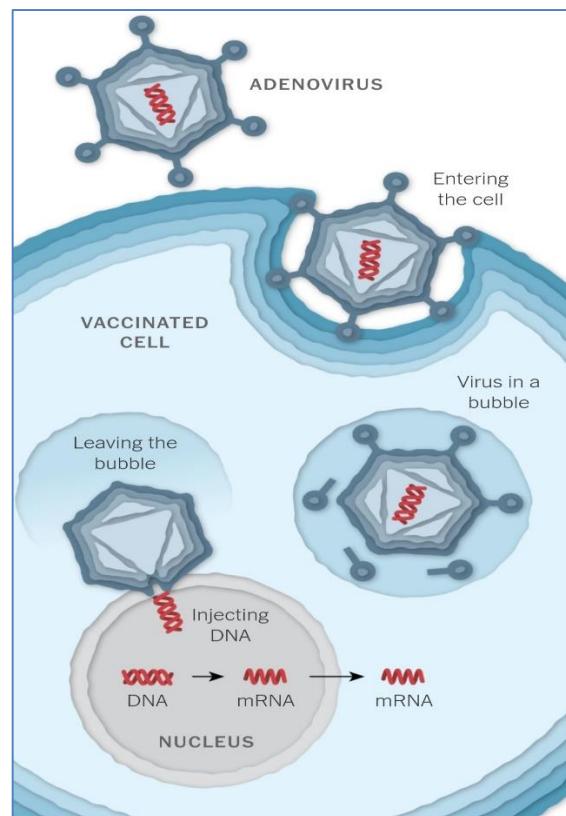


**Figure 14.** ADN des adénovirus.(Zimmer, 2021)

Spoutnik V est le fruit de décennies de recherche sur les vaccins à base d'adénovirus. Le premier a été approuvé pour une utilisation générale l'année dernière – un vaccin contre Ebola, fabriqué par Johnson & Johnson. Certains autres vaccins contre le coronavirus sont également basés sur des adénovirus, comme celui de Johnson & Johnson utilisant Ad26, et un de l'Université d'Oxford et d'AstraZeneca utilisant un adénovirus de chimpanzé.

#### IV.6.3. Intégration dans une cellule puis dans le noyau

Après l'injection de Spoutnik V dans le bras d'une personne, les adénovirus heurtent les cellules et s'accrochent aux protéines à leur surface. La cellule engloutit le virus dans une bulle et le tire à l'intérieur. Une fois à l'intérieur, l'adénovirus s'échappe de la bulle et se rend dans le noyau, la chambre où est stocké l'ADN de la cellule.



**Figure 15.** Intégration du virus dans la cellule.(Zimmer, 2021)

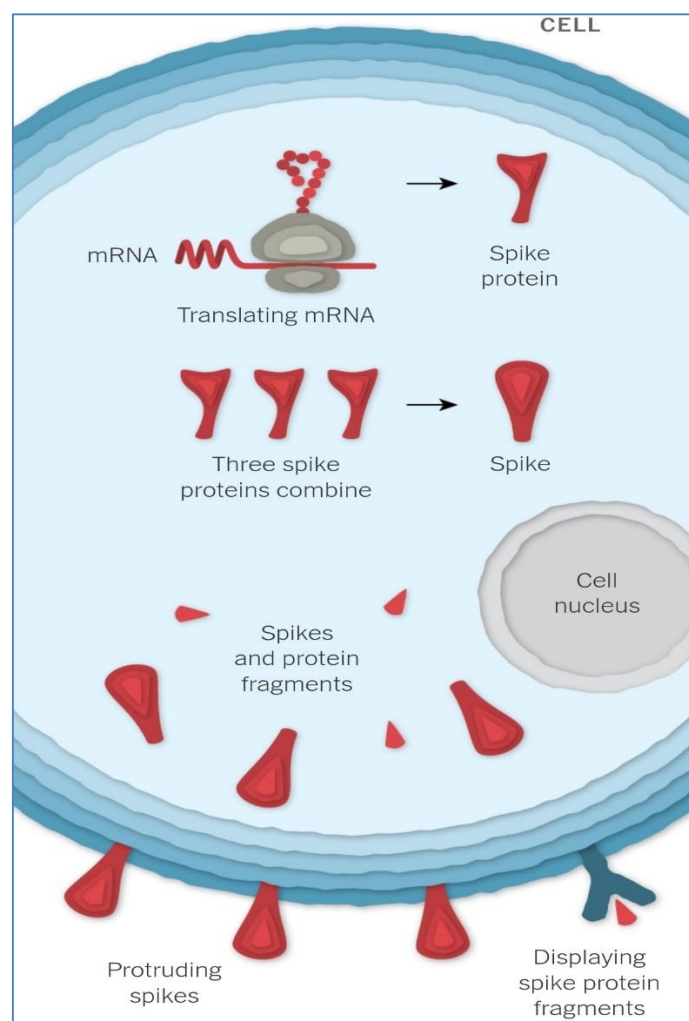
L'adénovirus pousse son ADN dans le noyau. L'adénovirus est conçu pour qu'il ne puisse pas faire de copies de lui-même, mais le gène de la protéine de pointe du coronavirus peut être lu par la cellule et copié dans une molécule appelée ARN messager, ou ARNm.

#### IV.6.4. Construction des protéines de pointe

L'ARNm quitte le noyau et les molécules de la cellule lisent sa séquence et commencent à assembler les protéines de pointe.

Certaines des protéines de pointe produites par la cellule forment des pointes qui migrent vers sa surface et dépassent de leurs extrémités. Les cellules vaccinées décomposent également certaines protéines en fragments qu'elles présentent à leur surface. Ces pointes saillantes et ces fragments de protéines de pointe peuvent alors être reconnus par le système immunitaire.

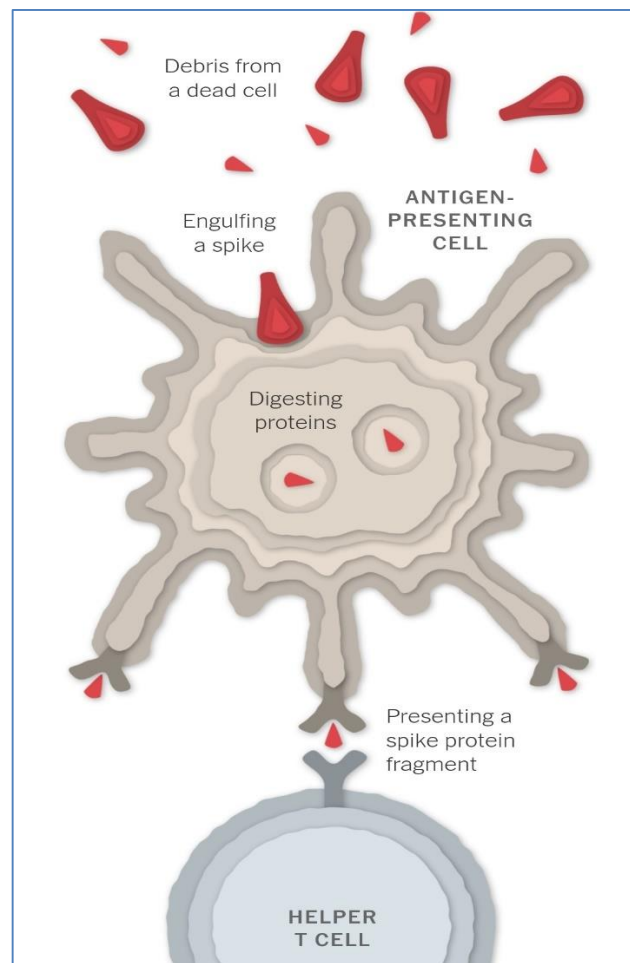
L'adénovirus provoque également le système immunitaire en activant les systèmes d'alarme de la cellule. La cellule envoie des signaux d'avertissement pour activer les cellules immunitaires à proximité. En déclenchant cette alarme, Sputnik V fait réagir le système immunitaire plus fortement aux protéines de pointe. (Zimmer, 2021)



**Figure 16.** fabrication des protéines de pointe.(Zimmer, 2021)

#### IV.6.5. Présentation et reconnaissance des Spikes

Lorsqu'une cellule vaccinée meurt, les débris contiennent des protéines de pointe et des fragments de protéines qui peuvent ensuite être absorbés par un type de cellule immunitaire appelée cellule présentatrice d'antigène.

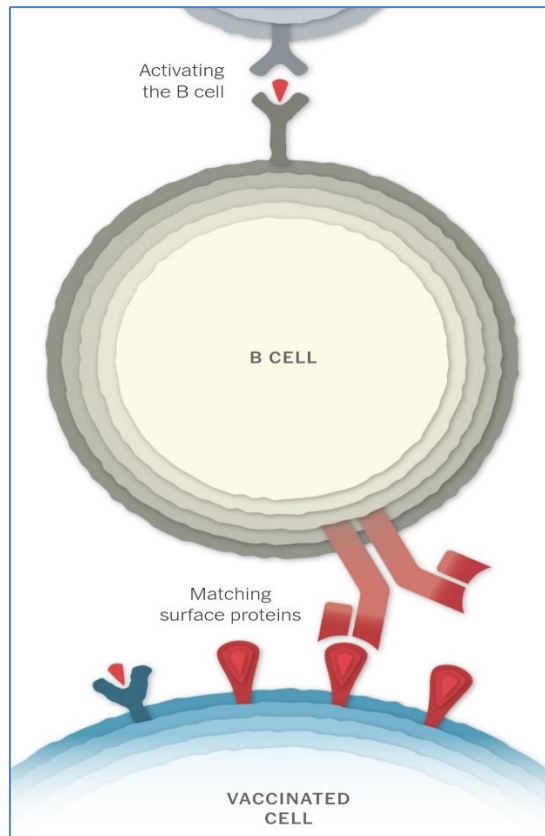


**Figure 17.** reconnaissance des Spikes.(Zimmer, 2021)

La cellule présente des fragments de la protéine de pointe à sa surface. Lorsque d'autres cellules appelées cellules T auxiliaires détectent ces fragments, les cellules T auxiliaires peuvent sonner l'alarme et aider d'autres cellules immunitaires à combattre l'infection.

#### **IV.6.6. Production des anticorps**

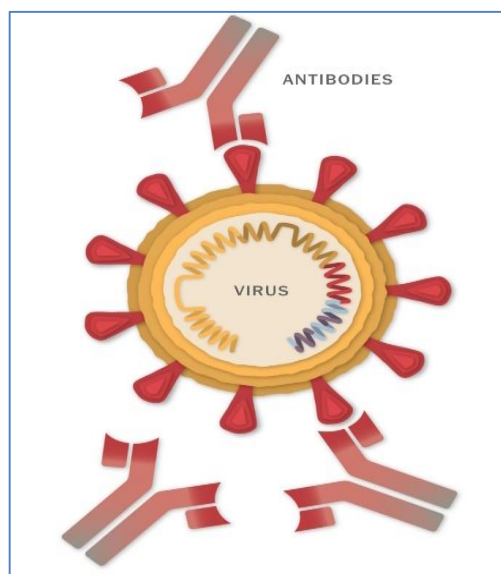
D'autres cellules immunitaires, appelées cellules B, peuvent heurter les pointes de coronavirus à la surface des cellules vaccinées, ou des fragments de protéines de pointe flottant librement. Quelques-unes des cellules B peuvent être capables de se verrouiller sur les protéines de pointe. Si ces cellules B sont ensuite activées par les cellules T auxiliaires, elles commenceront à proliférer et à libérer des anticorps qui ciblent la protéine de pointe.



**Figure 18.** Production des anticorps spécifiques.(Zimmer, 2021)

#### IV.6.7. Arrêter le virus

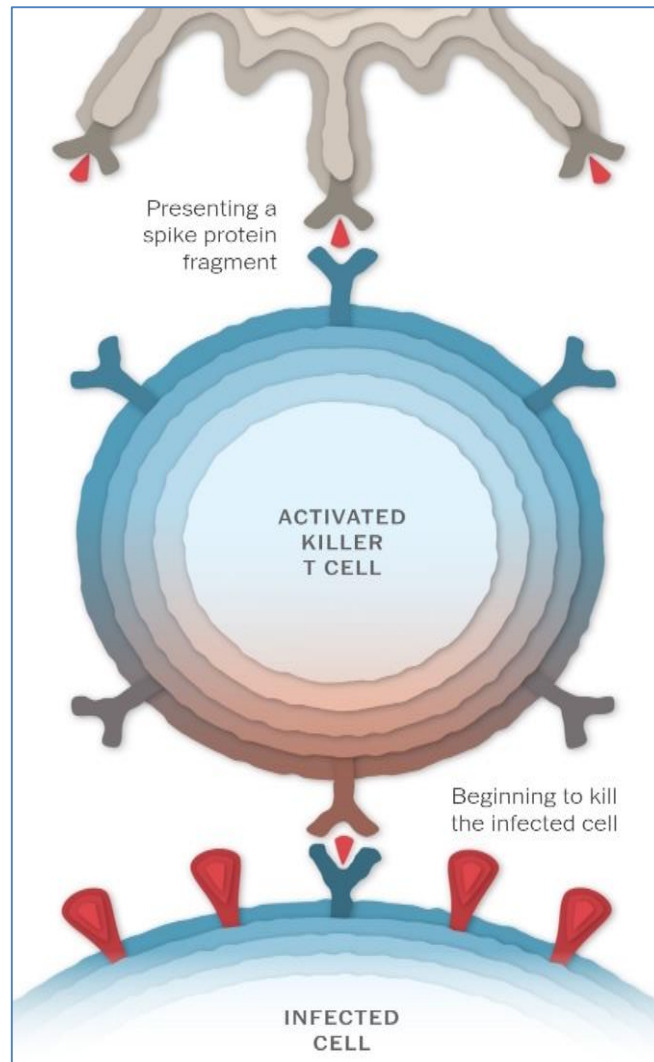
Les anticorps peuvent s'accrocher aux pointes de coronavirus, marquer le virus pour sa destruction et empêcher l'infection en empêchant les pointes de se fixer à d'autres cellules.



**Figure 19.** neutralisation du virus.(Zimmer, 2021)

#### IV.6.8. Tuer les cellules infectées

Les cellules présentatrices d'antigène peuvent également activer un autre type de cellule immunitaire appelée cellule T tueuse pour rechercher et détruire toutes les cellules infectées par un coronavirus qui affichent les fragments de protéine de pointe à leur surface.



**Figure 20.** intervention des LT cytotoxique.(Zimmer, 2021)

#### IV.6.9. Développement d'une immunité secondaire

Gamaleya a annoncé que le Sputnik V à deux doses a un taux d'efficacité de 91,4 % et que le Sputnik Light à dose unique a un taux d'efficacité de 79,4 %. Mais la société n'a pas publié d'articles scientifiques avec tous les détails.

On ne sait pas encore combien de temps la protection du vaccin pourrait durer. Le niveau d'anticorps et de cellules T tueuses déclenchées par le vaccin peut chuter dans les mois suivant la vaccination. Mais le système immunitaire contient également des cellules spéciales appelées

cellules B mémoire et cellules T mémoire qui peuvent conserver des informations sur le coronavirus pendant des années, voire des décennies. (Zimmer, 2021)( Coughlan, 2021)

#### IV.7 Efficacité vaccinale

A partir du 21<sup>ème</sup> jour après la première dose :

- **L'efficacité globale du vaccin était de 91,6 % (IC 95% 85,6-95,2) :** on dénombrait 16 cas de covid 19 dans le groupe vacciné (0,1 %) contre 62 dans le groupe placebo (1,3 %).
- L'efficacité dans tous les sous-groupes d'âge et de sexe était supérieure à 87 % : remarquablement, elle était de **91,8 % chez les plus de 60 ans.**
- L'efficacité du vaccin contre les formes modérées ou graves était de 100 %, avec 0 cas dans le groupe vacciné contre 20 dans le groupe placebo.

Ente J0 et J21, respectivement 63 et 34 cas de covid ont été confirmés dans le groupe vacciné et le groupe placebo. En incluant ces cas, l'efficacité globale du vaccin après la première dose était de 73,1 % et de 87,6 % à partir de J14. De 15 à 21 jours après la première dose, l'efficacité contre les formes modérées ou graves était de 73,6 %.(MEFFRE, 2021 )

- **Le vaccin Sputnik V est efficace à 91,6 %**

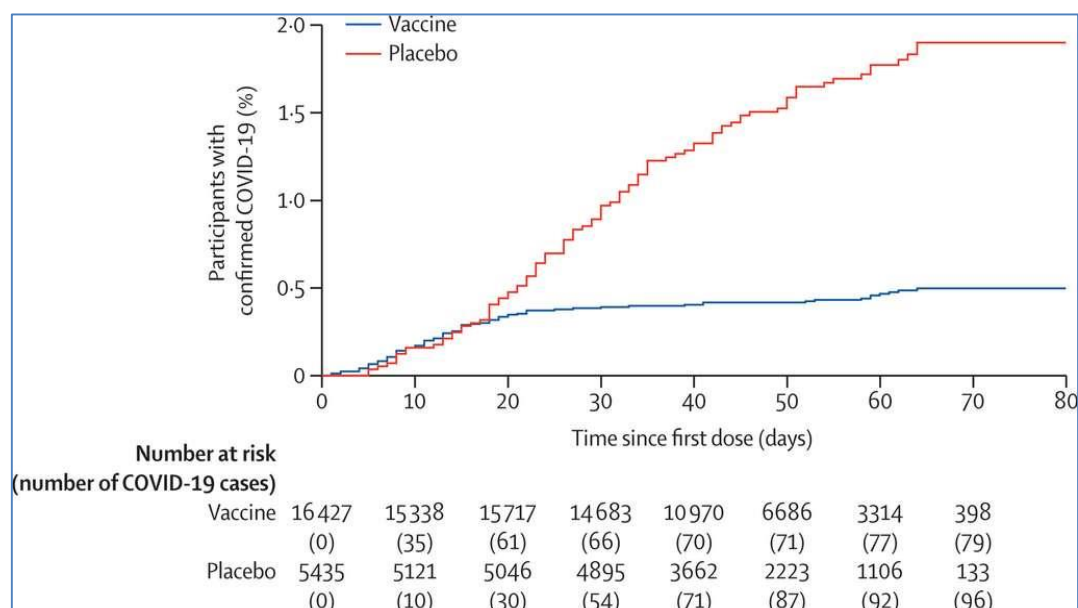
L'analyse a été conduite sur 21.977 participants, tous âgés de plus de 18 ans, n'ayant pas eu la Covid-19 dans les 14 jours précédant le début des essais et n'ayant pas été vaccinés. La plupart sont russes, puisque les essais se sont déroulés dans 25 hôpitaux et cliniques, tous situés à Moscou. Ils ont été placés de façon aléatoire dans le groupe vaccinal ou le groupe placebo (ratio 3:1).

Le groupe vaccinal a reçu deux injections du vaccin Sputnik V à 21 jours d'intervalle, le groupe placebo s'est vu injecté une solution tampon selon le même protocole. Les cas de Covid-19 ont été confirmés par un test PCR, mais seulement après que les personnes eurent rapporté des symptômes *via* une application mobile. L'efficacité du vaccin n'a donc pas été calculée en considérant les cas asymptomatiques de la maladie.

Dans le groupe vaccinal (14.964 personnes), 16 cas de Covid-19 symptomatiques ont été recensés, et 62 dans le groupe placebo (4.902 personnes). L'efficacité globale du vaccin Sputnik V est calculée à 91,6 %. Elle varie peu selon les tranches d'âges, entre 90 % pour les 31-40 ans

et 92,7 % pour les 51-60 ans. En revanche, l'efficacité diminue assez significativement lorsque l'on considère le sexe : 94,2 % pour les hommes et 87,5 % pour les femmes.

Les cas de Covid-19 sont, pour la plupart, apparus entre la première et la seconde injection. Les scientifiques indiquent que la première dose protège à 73,6 %. Aucun cas de Covid-19 modéré ou sévère n'a été recensé dans le groupe vaccinal après la seconde injection, portant son efficacité à 100 % pour les formes les plus prononcées de la maladie.(Kern, 2021) ;(MEFFRE, 2021 )



**Figure 21.** L'incidence des nouveaux cas de Covid-19 entre le groupe placebo et le groupe ayant reçu Sputnik V (Denis, 2021)

#### IV.8 Effets indésirables

##### IV.8.1. Essai de phase 1/2.

Les données de tolérance ont été recueillies de J0 à J21 en phase 1 et de J0 à J42 en phase 2. Aucun événement indésirable grave n'a été détecté. La survenue d'un effet secondaire était plus fréquente après la seconde injection. Une douleur au point d'injection était signalée par 58% des participants (52,6% avec le vaccin congelé et 63,2% avec le lyophilisé). Les événements indésirables systémiques les plus fréquents étaient une hyperthermie (52% des participants sur l'ensemble des sujets inclus dans les deux essais, 81,6% avec les vaccins congelés, 23,6% avec les lyophilisés), des céphalées (respectivement 42%, 52,6% et 31,6%), une asthénie (respectivement 28%, 44,7% et 10,5%), et douleurs musculaires et douleurs articulaires (respectivement 25%, 28,9% et 23,7%).

**IV.8.2. Essai de phase 3.**

Au cours de l'étude, quatre décès ont été enregistrés : aucun n'était en lien avec le vaccin ; 2 décès liés au covid ont été enregistrés dans le bras vacciné à J4 et J5 et les participants ont été considérés comme infectés avant l'inclusion dans l'étude.

Chez les 2 144 participants de plus de 60 ans, le groupe vacciné (n =1 611) ne différait pas du groupe placebo (n = 533), les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe vacciné étaient un syndrome pseudogrippal (15,2 % contre 8,8 % dans le groupe placebo) et une réaction locale (5,4 % contre 1,2 % dans le groupe placebo). Aucun effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3 n'a été relié à la vaccination. **(Logunov, 2021)**

A propos de cette étude, on conclue qu'aucun effet secondaire grave a été enregistré, au contraire des effets indésirables légères surtout après la seconde injection ont été signalés à type de :

- Des douleurs au point d'injection
- Une hyperthermie
- Des céphalées
- Des douleurs musculaires et douleurs articulaires
- Un syndrome pseudogrippal

En Algérie, selon la Comité Nationale Consultative des Vaccins, les vaccinés doivent être informés des réactions potentielles attendues au vaccin Sputnik V ou Gam-COVID-Vac, Il existe trois principaux types d'effets indésirables après la vaccination :

-Réactions locales au site d'injection telles que rougeur, gonflement ou douleur au point d'injection apparaissent en 1-2 jours et disparaissent 3-4 jours

-Réactions systémiques (réaction touchant l'ensemble du corps) telles que fièvre, maux de tête, perte d'appétit apparaissent en 1-2 jours et disparaissent 3-4 jours

-Réaction allergique telle qu'une anaphylaxie ou une réaction allergique systémique sévère apparait dans les minutes ou heures. **(CNCV, 2021)**

### IV.9 Pharmacodynamie et immunogénicité

Selon l'étude [Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia] qui a été faite par Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova, Olga V Zubkova, Amir I Tukhvatulin, Dmitry V Shcheblyakov, Alina S Dzharullaeva, et a publiée le 04 Septembre 2020 sur The Lancet (**HMRF, 2021**) :

Les concentrations moyennes géométriques (CMG) des IgG anti-RBD ont été mesurées en ELISA à J0, J14, J21, et J28 en phase 1 et à J0, J14, J21, J28, et J42 en phase 2 (). A J21, tous les participants avaient des anticorps détectables avec des CMG respectivement de 1 629 avec le vaccin congelé et 951 le lyophilisé. Il n'y avait pas de différence entre le rAd26-S et le rAd5-S. Dans l'étude de phase 2n à J 42, les CMG étaient de 14 703 avec le vaccin congelé et de 11 143 avec le vaccin lyophilisé. Les taux obtenus étaient significativement supérieurs à ceux mesurés dans un lot témoin de malades du COVID-19. Les moyennes géométriques des taux d'AC neutralisants (MGT) ont été mesurées à J0, J14, et J28 en phase 1 et à J0, J14, J28, et J42 en phase 2. A J42 le taux de séroconversion était de 100% chez les participants ayant reçu deux doses et les MGT d'anticorps neutralisants étaient de 49,25 avec la formulation congelée et de 45,95 avec la formulation lyophilisée. Avec une dose unique de rAd26-S le taux de séroconversion était de 61,1%. Les taux post-vaccination ne différaient pas des taux mesurés chez les témoins. Les deux types de réponses anticorps étaient corrélés.

Les réponses à médiation cellulaire ont été mesurées à J0, J14 et J28 après la première injection par détermination des lymphocytes T CD4 et T CD8 proliférantes spécifiques de l'antigène RBD par cytométrie de flux (CMF) et par quantification de la libération d'interféron- $\gamma$ . Des réponses à médiation cellulaire ont été détectées chez 100% des participants à J28 avec les formulations lyophilisées et 95% avec le vaccin congelé, avec une prolifération cellulaire médiane de 2,5 % de T CD4 et de 1,3 % de T CD8 avec la formulation congelée, et une prolifération cellulaire médiane de 1,3 % de T CD4 et de 1,1 % de T CD8 avec la formulation lyophilisée. Une production d'IFN gamma a été détectée chez tous les sujets à l'exception de ceux ayant reçu une unique dose de rAD26-S lyophilisé (66,7%).

Enfin, la présence d'une réponse immunitaire préexistante aux composants des vecteurs vaccinaux rAd26 et rAd5 n'affecte pas le titre des anticorps spécifiques de la RBD dans le sérum des participants.

Le placebo correspondait au produit sans adénovirus recombinant.

Les visites étaient prévues à J0, J21, J28, J42 et J180. Un test PCR pour le SARS-CoV-2 était systématique à J0 et J21, et réalisé chez les participants présentant des symptômes au cours du suivi. La gravité de la maladie a été évaluée en cas de diagnostic de covid 19.

La réponse humorale (production d'anticorps) au vaccin a été évaluée à J0 et J42 par la mesure des IgG anti-RBD (domaine de liaison au récepteur de la protéine S) en ELISA et des anticorps neutralisants (test de microneutralisation de l'effet cytopathogène du SARS-CoV-2). Les taux de séroconversion et les moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT) ont été déterminés. La réponse cellulaire a été mesurée à J0 et J28 par quantification de la sécrétion d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) lors de la stimulation d'une culture de cellules mononuclées du sang périphérique par la protéine S du SARS-CoV-2. (HMRF, 2021)

Cette étude a montré que :

Les taux des IgG obtenus chez la population vaccinée étaient significativement supérieurs à ceux mesurés dans un lot témoin.

Il n'y avait pas de différence entre le rAd26-S et le rAd5-S.

Le taux de séroconversion était de 100% chez les participants ayant reçu deux doses

Des réponses à médiation cellulaire ont été détectées chez 100% des participants à J28

Une production d'IFN gamma a été détectée chez tous les sujets à l'exception de ceux ayant reçu une unique dose de rAD26-S lyophilisé.

#### **IV.10. Contre-indications (CI) et précautions d'utilisation**

Comme les vaccins inclus dans le calendrier vaccinal en Algérie, la Comité Nationale Consultative des Vaccins préconise certaines précautions en cas de maladie chronique en poussée ou en rémission et en cas de certaines pathologies

- Les vaccins sont contre-indiqués chez ceux qui ont eu :

Une réaction anaphylactique confirmée à l'un des composants du vaccin

Une réaction anaphylactique confirmée à une dose précédente de vaccin COVID-19

- Précautions d'utilisation

Maladie infectieuse ou non infectieuse aigüe sévère : reporter la vaccination

Maladies chroniques en poussée : reporter de 2-4 semaines

IRA ou GEA, attendre normalisation de la température.

Vaccination antigrippale récente : décaler de 15 jours

Antécédent d'infection COVID : attendre 3 mois.

Les patients sous traitement immunosuppresseur, sous corticoïdes à doses immunosuppressives, peuvent ne pas développer une réponse immunitaire suffisante.

Les traitements immunosuppresseurs ne doivent pas être administrés un mois avant et jusqu'à un mois après le vaccin.

Dans l'état actuel des connaissances, le vaccin n'est pas indiqué chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant de moins de 18 ans. **(CNCV, 2021)**

#### **IV.11 Recommandations de la Comité Nationale Consultative des Vaccins**

Vaccination contre la COVID-19 : gratuite et fortement recommandée.

Le vaccin protège à plus de 90 % contre l'infection par le SARS CoV 2, contre les complications et les formes graves de la maladie.

La vaccination est recommandée à toutes les personnes exposées à la maladie particulièrement les personnes âgées et vulnérables qui souffrent de maladies chroniques ou comorbidités et aux professionnels de la santé.

Le vaccin actuellement disponible en Algérie est un vaccin à vecteur viral (adénovirus) qui permettra à l'organisme de fabriquer des anticorps protecteurs.

Ce vaccin ne contient pas le virus et ne peut pas donner la maladie. Deux autres vaccins sont actuellement disponibles en Algérie.

Une consultation pré vaccinale est recommandée afin de vérifier l'absence de contre-indication temporaire ou définitive.

Des réactions après la vaccination sont possibles comme avec les autres vaccins mais elles sont le plus souvent bénignes (fièvre, douleurs et rougeur locale, myalgies) et passagères.

La vaccination comporte 2 injections avec un intervalle défini selon le type de vaccin. L'acceptation de la vaccination après ces explications constitue un consentement implicite. **(CNCV, 2021)**

# **Chapitre V**

## **Le vaccin de AstraZeneca**

## V. 1. Introduction

La pandémie de Covid-19 ayant causé plus de 100 millions de cas et plus de 2,3 millions de morts à l'échelle mondiale, la publication des résultats des études pivot des premiers candidats-vaccins contre la Covid-19 a été une source d'espoir pour la communauté internationale. De nombreux pays ont rapidement initié une campagne vaccinale contre la Covid19 ; plus de 150 millions de doses ont été administrées dans le monde au 12 février 2021

Les vaccins à vecteurs viraux AstraZeneca, Janssen (Johnson & Johnson) ou Sputnik ont tous la même base : des adénovirus. Une technologie, d'abord développée pour la thérapie génique, qui offre de nouvelles voies pour traiter les cancers ou développer de nouveaux vaccins.

### V.1.1 Laboratoires

La société pharmaceutique et biotechnologique a son siège à Cambridge et a eu une année plus chargée que la plupart – le cours de son action n'ayant été que dans un sens depuis que le vaccin a été approuvé pour une utilisation dans des pays comme le Royaume-Uni.

Public Health England a publié des études montrant qu'un seul coup de jab réduit de plus de 80% le risque de tomber malade et d'avoir besoin d'un traitement à l'hôpital – et est la clé de la sortie du Royaume-Uni du verrouillage. (Houghton, 2021)



Figure 22. le siège de société pharmaceutique AstraZeneca

### V.1.1.1. Une histoire brève

AstraZeneca en tant qu'entreprise a été fondée en 1999, mais ses composants Astra et Zeneca datent respectivement de 1913 et 1993.

Astra AB a été fondée à Södertälje, en Suède, par des centaines de médecins il y a plus d'un siècle, en se concentrant sur la thérapeutique des troubles gastro-intestinaux, cardiovasculaires et respiratoires. Au moment de sa fusion avec Zeneca, c'était la plus grande entreprise pharmaceutique du pays.

Zeneca Group plc a été formé à partir de la société chimique britannique ICI - une entreprise remontant aux années 1920 - et se concentrait sur l'oncologie.

Depuis la fusion en 1999, l'entreprise a multiplié les acquisitions et est aujourd'hui l'une des plus importantes au monde dans le secteur.

Une restructuration en 2013 a vu la fermeture de ses sites dont Loughborough et Cheshire, et une autre en Suède dans une refonte des opérations mondiales, avec 1 600 emplois supprimés.

À ce stade, le siège social de la société a été transféré de Londres à Cambridge, la société annonçant un nouvel accent sur l'oncologie, l'inflammation respiratoire et les maladies cardiovasculaires.

D'autres acquisitions et investissements majeurs ont suivi, et elle est désormais membre du FTSE 100, avec des cotations secondaires sur les marchés du monde entier et d'autres centres stratégiques à Göteborg, en Suède et à Gaithersburg, aux États-Unis... **(Houghton, 2021)**

### V.1.1.2. Opérations britanniques actuelles

Les cinq sites britanniques d'AstraZeneca sont répartis dans le Cheshire, Cambridge et Bedfordshire.

Son site de Cambridge est le plus grand centre d'oncologie de la société au monde, sa R&D se concentrant sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques, respiratoires, inflammatoires et auto-immunes, entre autres.

La société emploie 6 500 personnes au Royaume-Uni et travaille en étroite collaboration avec le NHS, le gouvernement, les décideurs politiques et les professionnels de la santé. Il affirme que ses opérations soutiennent environ 35 000 autres emplois.

### V.1.1.3. Succès financier

AstraZeneca a récemment révélé que ses bénéfices annuels avaient plus que doublé et qu'elle met tous ses efforts pour adapter le vaccin Covid pour faire face aux nouvelles souches de la maladie.

Dans les résultats révélés le mois dernier, il a déclaré des bénéfices avant impôts de 3,92 milliards de dollars – environ 2,83 milliards de livres sterling pour 2020.

Il a déclaré qu'en collaboration avec l'Université d'Oxford, il se concentre "sur l'adaptation du C19VAZ à de nouvelles souches de maladies si nécessaire et espère réduire le temps nécessaire pour atteindre la production à grande échelle entre six et neuf mois, en utilisant les données cliniques existantes et en optimisant ses chaînes d'approvisionnement".

Au cours des 12 derniers mois, les actions de la société ont été très gratifiantes pour les investisseurs, générant un rendement total de près de 5 % depuis le début de l'année dernière. Cela signifie surperformer le reste du FTSE 100 d'environ 10 %. **(Houghton, 2021)**

### V.1.1.4. Le PDG

Pascal Soriot est PDG d'AstraZeneca et membre du conseil d'administration depuis 2012.

Auparavant, il était COO de la division pharmaceutique de Roche à partir de 2010, et avant cela, il était employé par Genentech.

Selon le site Web d'AstraZeneca, il a rejoint l'industrie en 1986, occupant de nombreux postes dans diverses grandes entreprises à travers le monde.

Il est docteur en médecine vétérinaire et titulaire d'un MBA d'HEC Paris.

En 2018, il a suscité la controverse lorsque, après s'être plaint d'être le "PDG le moins bien payé de toute l'industrie", son salaire et ses primes ont été révélés dans les résultats annuels à environ 11,4 millions de livres sterling au total. **(Houghton, 2021)**

## V. 1.2. Généralité sur vaccin

### V. 1.2.1 Historique sur le vaccin

Le vaccin AstraZeneca contre le COVID-19 permet d'éviter que des personnes tombent malades à cause du COVID-19. Le vaccin d'AstraZeneca contre le COVID-19 ne contient pas de virus SRAS-CoV-2 vivant et ne peut pas vous transmettre cette maladie

Suite au début de la pandémie de Covid, en juin 2020, il a été annoncé par la firme que les essais d'un vaccin potentiel qu'elle avait développé en partenariat avec l'Université d'Oxford, commenceraient.

En juillet, AstraZeneca a publié les résultats intermédiaires de son vaccin potentiel, montrant qu'il génère une réponse immunitaire « robuste ».

Le Royaume-Uni est devenu l'un des plus gros acheteurs du vaccin plus tard dans le mois, signant un accord pour 60 millions de doses.

Le mois d'août a suivi, lorsqu'un essai a recruté 30 000 adultes pour tester le produit.

En novembre, la bonne nouvelle est arrivée qu'à la suite d'essais réussis, le jab avait montré qu'il empêchait 70 % des personnes de développer des symptômes. Les chercheurs pensaient que le chiffre pourrait en fait atteindre 90 % en ajustant la dose.

Le déploiement a rapidement commencé au Royaume-Uni et le 4 janvier, Brian Pinker est devenu la première personne du pays à recevoir le jab.

Cette semaine, cela avait permis d'atteindre le chiffre de 22 millions de personnes au Royaume-Uni ayant reçu leur première dose, dans le cadre du plus grand programme de vaccination du pays. (Watanabe, 2021).

### V. 1.2.2. Informations générales sur le vaccin

Le vaccin AZD1222 (vaccin ChAdOx1 nCoV-19) est un vaccin à vecteur viral recombinant codéveloppé par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca. Il repose sur l'utilisation du vecteur ChAdOx1, un adénovirus de chimpanzé non répliquatif, contenant le gène de la glycoprotéine de surface structurale du SARS-CoV-2, la protéine S (pour Spike protein), principale cible de la réponse humorale neutralisante. Le potentiel protecteur de l'AZD1222 est conféré par l'expression de la protéine S puis l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre cette protéine S (Watanabe, 2021). (HAS, 2020)

Le mécanisme d'action des vaccins à vecteurs viraux recombinants est connu et a déjà été utilisé pour d'autres vaccins disponibles chez l'homme, tel que le vaccin ERVEBO en prévention de la maladie à virus Ebola. Il consiste à utiliser un virus initialement peu pathogène et rendu non pathogène et d'intégrer dans son génome la séquence codant la protéine d'intérêt (protéine S dans le cas du SARS-CoV2). Le ChAdOx1 est un adénovirus de chimpanzé déficient. Il correspond au sérotype Y25 dont les gènes E1 et E3 ont été supprimés afin de le rendre non répliatif. Ce virus étant d'origine simienne, la séroprévalence des anticorps contre ce virus est extrêmement faible chez l'homme et permet ainsi d'éviter une potentielle inefficacité liée à une immunité anti-vecteur préexistante. (Folegatti, 2020)

## V.2. Composition Qualitative Et Quantitative

Il s'agit de flacons multidoses contenant 8 doses ou 10 doses de 0,5 ml par flacon

- Flacon de 8 doses

4 ml de suspension dans un flacon de 8 doses (verre transparent de type I) avec bouchon (élastomère avec capsule en aluminium). Chaque flacon contient 8 doses de 0,5 ml. Boîtes de 10 flacons multidoses.

- Flacon de 10 doses

5 ml de suspension dans un flacon de 10 doses (verre transparent de type I) avec bouchon (élastomère avec capsule en aluminium). Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 ml. Boîtes de 10 flacons multidoses.

Une dose (0,5 ml) contient :

- Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1S), non inférieur à  $2,5 \times 10^8$  unités infectieuses (Inf.U)
- Produit sur des cellules rénales embryonnaires humaines (human embryonic kidney, HEK) 293 génétiquement modifiées et par la technologie de l'ADN recombinant.
- Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).
- Excipients à effet notoire.
  - ✓ L-histidine
  - ✓ Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
  - ✓ Chlorure de magnésium hexahydraté
  - ✓ Polysorbate 80 (E 433)
  - ✓ Éthanol
  - ✓ Saccharose
  - ✓ Chlorure de sodium

- ✓ Édétate disodique (dihydraté)
- ✓ Eau pour préparations injectables

### V. 3. Indications

Le vaccin AZD1222 est indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. (HAS,2020)

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

### V.4.Posologie

#### V.4.1. Personnes âgées de 18 ans et plus

Deux doses distinctes de 0,5 ml chacune. La seconde dose doit être administrée entre **4 et 12 semaines** (28 à 84 jours) après la première dose (voir la rubrique "Pharmacodynamie").

Il n'existe pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du vaccin "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" avec d'autres vaccins contre la covid 19 pour compléter le schéma de vaccination.

Les personnes qui ont reçu la première dose du vaccin "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" doivent recevoir une seconde dose de ce vaccin pour compléter le schéma de vaccination.

**Avis complémentaire de la HAS du 2 février 2021.** Un allongement de l'intervalle entre les deux doses (jusqu'à 12 semaines après la première injection) ayant un impact positif sur l'efficacité vaccinale, un intervalle de **9 à 12 semaines entre les deux doses** est privilégié.

#### V.4.2. Population âgée

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

**Avis complémentaire de la HAS du 2 février 2021.** Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité vaccinale du vaccin COVID-19 Vaccine AstraZeneca chez les personnes âgées de 65 ans et plus. C'est pourquoi les vaccins à ARNm (COMIRNATY ou COVID-19 VACCINE MODERNA), qui ont davantage fait la preuve de leur efficacité chez les personnes âgées, sont privilégiés à partir de l'âge de 65 ans.

#### V.4.3. Population pédiatrique

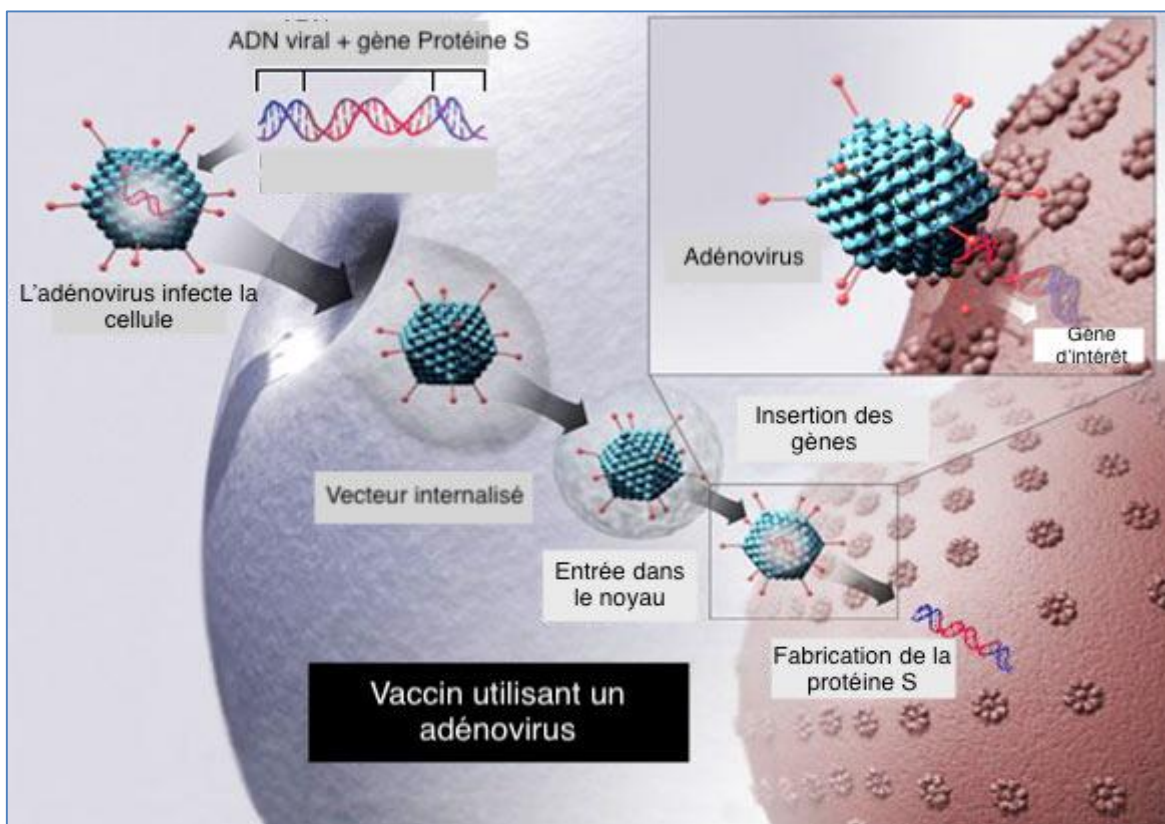
L'innocuité et l'efficacité du vaccin "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. (KHALDI, 2020)

### V.5. Mode d'action

Les adénovirus constituent une famille de virus très vaste, infectant l'humain et d'autres espèces animales. Ils causent chez nous des rhumes bénins et pratiquement toute la population y a été exposée. Leur génome est connu depuis de nombreuses années (surtout celui de l'adénovirus de type 5 ou Ad5) et est facile à manipuler : ces virus sont donc utilisés comme outils de recherche, notamment en thérapie génique et thérapie anti-cancer, depuis plus de 30 ans.

Les nouveaux vaccins anti-COVID utilisent des adénovirus inoffensifs comme moyens de transport dans le corps humain : on les dit « vecteurs ». Ils apportent les instructions génétiques pour construire la protéine S du SARS-CoV-2 au sein des cellules de la personne vaccinée. Ils sont par ailleurs génétiquement modifiés pour être incapables de se répliquer dans les cellules qu'ils « infectent ».

Ainsi, comme pour les vaccins à ARN, c'est l'organisme lui-même qui fabrique la protéine « ennemie » afin que le système immunitaire la repère et apprenne à la combattre. Mais dans le cas des vaccins à ARN, le « véhicule » est une nanocapsule lipidique, plutôt qu'un virus, et les instructions sont codées sous forme d'ARN, plutôt que d'ADN.



**Figure 23.** mode d'action des vaccins à base d'adénovirus (CORNIUO, 2021)

Avec le vaccin d'AstraZeneca, le vecteur lui-même suscite une réaction inflammatoire, ce qui augmente l'efficacité du vaccin et permet de se passer d'adjuvant.

Ce vaccin est injecté par voie intramusculaire. Cependant, il existe de nombreux projets visant à administrer le vaccin par inhalation, afin d'induire une immunité dans les muqueuses capables de neutraliser le virus dès son entrée dans les voies respiratoires. AstraZeneca, entre autres, s'intéresse à ce mode d'administration. **(Forni,2021).**

C'est une approche vaccinale considérée comme plus classique et mieux connue que les vaccins à ARN, bien qu'un seul vaccin de ce type soit commercialisé. **(CORNIOU, 2021)**

### **V.6. Efficacité vaccinale**

Selon l'EMA, ce vaccin offre un taux de protection de 59,5 % (IC95% : 45,8-69,7) contre les formes légères à modérées de la COVID-19, soit plus faible que celui publié dans The Lancet (70,4 %). Concernant les hospitalisations pour forme grave de COVID-19, survenues dans les 15 jours après la 2e injection, aucune n'a été observée dans le groupe vacciné contre 8, dont une particulièrement sévère, dans le groupe témoin, ce qui n'est néanmoins pas statistiquement suffisant pour conclure sur la protection contre les formes graves.

Chez les patients ayant des comorbidités (39,3 % des participants des études de phase 3), le taux de protection est de 58,3 % (IC95 % : 33,6-73,9), donc similaire à celui de l'ensemble des participants. **(Denis, 2021)**

Concernant la population la plus âgée (13 % des sujets avaient plus de 65 ans, 2,8 % plus de 75 ans), les différences entre les personnes vaccinées ou non ne sont pas statistiquement significatives du fait des petits effectifs. La décision de l'EMA d'étendre l'indication de ce vaccin aux plus de 65 ans a donc provoqué la surprise et amené certaines agences nationales à la réduire aux classes d'âge pour lesquelles il existe des données. De plus, aucune information n'est disponible concernant l'efficacité du vaccin AstraZeneca vis-à-vis des nouveaux variants de SARS-CoV-2.

Le 2 février 2021, la HAS a annoncé recommander ce vaccin aux personnes âgées de moins de 65 ans, en privilégiant deux populations : tous les professionnels de santé et du domaine médico-social, ainsi que les personnes âgées de 50 à 65 ans souffrant de comorbidités les exposant à des formes sévères de COVID-19.

De plus, du fait de la facilité de manipulation et de stockage de ce vaccin, la HAS recommande d'élargir les compétences vaccinales (aujourd'hui réservées aux médecins et aux infirmiers) aux pharmaciens et aux sages-femmes pour ce vaccin. **(KORSIA, 2021)**

- **Le taux d'efficacité du vaccin :**

→ Réduction des hospitalisations : Une étude écossaise publiée le 19 février 2021 a apporté de nouvelles preuves de l'efficacité du vaccin sur la réduction des hospitalisations. Dans l'étude écossaise ; le vaccin AstraZeneca a montré une efficacité de 85% pour les 18-64 ans, 79% pour les 65-79 ans et 81% pour les plus de 80 ans, 28 à 34 jours après la première injection. Il a réduit de 94% le risque d'hospitalisations (après la première dose) et a été majoritairement administré aux plus de 65 ans.

→ Réduction des décès : l'étude écossaise n'a pas quantifié l'impact du vaccin AstraZeneca sur la réduction des décès.

- **Efficacité contre les variants :**

Le vaccin AstraZeneca est recommandé dans tous les pays "même si des variants du virus sont présents" selon l'OMS.

**Contre le variant sud-africain :**

"Il existe un doute concernant l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 contre le variant 501Y.V2 ayant émergé en Afrique du Sud", informe le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale en France. Selon les résultats préliminaires d'une étude de l'université du Witwatersrand (Johannesbourg) publiée le 7 février 2021, le vaccin AstraZeneca "offre une protection minimale contre l'infection légère à modérée" par Covid-19 avec le variant sud-africain avec une efficacité moyenne de 22%. L'étude portait sur environ 2000 volontaires dont l'âge médian était de 31 ans. Le Pr Crémieux a confirmé un "décrochage" de l'efficacité du vaccin sur ce variant (comme avec d'autres vaccins) passant "de 60-70% à 10%".

**Contre le variant brésilien :**

L'impact de la vaccination sur ce variant est en cours d'étude. Des études récentes de laboratoire suggèrent que l'efficacité de la vaccination pourrait être atténuée pour ce variant. **(Giorgetta, 2021)**

## V.7. Effets indésirables

- **Résumé du profil de tolérance**

La tolérance globale de Vaxzevria est basée sur une analyse intermédiaire des données combinées de quatre essais cliniques conduits au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud. Au moment de l'analyse, 23 745 participants âgés de  $\geq 18$  ans avaient été randomisés et avaient reçu Vaxzevria ou un produit témoin. Parmi eux, 12 021 ont reçu au moins une dose de Vaxzevria et 8 266 ont reçu 2 doses. La durée médiane de suivi était de 62 jours après la seconde dose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une sensibilité au site d'injection (63,7 %), une douleur au site d'injection (54,2 %), des céphalées (52,6 %), de la fatigue (53,1 %), des myalgies (44,0 %), un malaise (44,2 %), une fièvre (incluant un état fébrile (33,6 %) et de la fièvre  $>38^{\circ}\text{C}$  (7,9 %)), des frissons (31,9 %), des arthralgies (26,4 %) et des nausées (21,9 %). La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et se sont généralement résolus en quelques jours après la vaccination. Par rapport à ceux signalés avec la première dose, les effets indésirables rapportés après la seconde dose étaient d'intensité plus légère et de fréquence moindre.

La réactogénicité était généralement d'intensité plus légère et rapportée moins fréquemment chez les adultes âgés ( $\geq 65$  ans).

Le profil de tolérance était cohérent chez les participants avec ou sans preuve préalable d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion ; le nombre de participants séropositifs à l'inclusion était de 718 (3,0 %). (EMA, 2021)

- **Tableau récapitulatif des effets indésirables**

Les effets indésirables (EI) sont classés par classe de systèmes d'organes (System Organ Class, SOC) MedDRA. Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ; dans chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 6.** Effets indésirables du médicament (EMA, 2021)

SOC MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématolymphatiques	Fréquent	Thrombocytopénie <sup>a</sup>
	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles métaboliques	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Etourdissements Somnolence
Affections vasculaires	Très rare	Syndrome thrombotique thrombocytopénique*
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhidrose Prurit
		Eruption cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
		Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Sensibilité au site d'injection Douleur au site d'injection Chaleur au site d'injection Prurit au site d'injection Ecchymoses au site d'injection Fatigue ,Malaise ,Etat fébrile, Frissons
		Fréquent

## **V.8. Contre-indications**

Des antécédents de réaction anaphylactique à l'un des composants de ce vaccin constituent une contre-indication à la vaccination. Les personnes qui présentent une réaction anaphylactique après la première dose de ce vaccin ne doivent pas recevoir une seconde dose du même vaccin. (OMS,2021)

## **V.9.Mises en garde et précautions d'emploi**

### **V.9.1. Traçabilité**

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### **V.9.2. Hypersensibilité et anaphylaxie**

Un traitement médical approprié et une supervision doivent toujours être disponibles en cas d'événement anaphylactique suivant l'administration du vaccin. Une observation étroite pendant au moins 15 minutes après la vaccination est recommandée. La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée à ceux qui ont présenté une anaphylaxie après la première dose du vaccin "COVID-19 Vaccine AstraZeneca". (AstraZeneca, 2021)

### **V.9.3. Réactions liées à l'anxiété**

Des réactions liées à l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent se produire en association avec la vaccination en tant que réponse psychogène à l'injection de l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises pour éviter les blessures dues à l'évanouissement.

### **V.9.4. Maladies concomitantes**

La vaccination doit être reportée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë grave ou d'une infection aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure ou d'une fièvre modérée ne doit pas retarder la vaccination.

### **V.9.5. Thrombocytopénie et troubles de la coagulation**

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin doit être administré avec prudence aux personnes qui reçoivent un traitement anticoagulant ou à celles qui souffrent de thrombocytopénie ou de tout autre trouble de la coagulation (tel qu'une hémophilie) car des saignements ou des ecchymoses peuvent survenir à la suite d'une administration intramusculaire chez ces personnes.

### V.9.6. Personnes immunodéprimées

L'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. L'efficacité du vaccin "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" pourrait être plus faible chez les personnes immunodéprimées. (AstraZeneca, 2021)

### V.10.Recommandations de la HAS

La Haute Autorité de la Santé rappelle que :

- Les personnes immunocompétentes ayant fait une infection datée par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) prouvée par une PCR ou test antigénique doivent être considérées comme protégées pendant au moins 3 mois mais plus probablement 6 mois, contre l'infection par le SARS-CoV2 par l'immunité post-infectieuse. Il est donc recommandé de réaliser leur vaccination au-delà de ce délai de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois. Il apparaît raisonnable que soient vaccinées en priorité les personnes à risque de forme grave, telles que définies dans la stratégie de vaccination élaborée par l'HAS.
- En cas de symptômes prolongés après Covid-19, une consultation médicale adaptée est nécessaire avant la vaccination pour juger au cas par cas de l'intérêt de celle-ci.
- La réalisation d'une sérologie pré vaccinale n'est pas pertinente et donc non recommandée cependant, en cas de sérologie positive réalisée antérieurement, sans que l'infection ne soit datée, la période de 3 mois à 6 mois débute à la date de la sérologie.
- A ce stade des connaissances, la réponse immunitaire à la vaccination des personnes ayant déjà été infectées est de type anamnétique, ce qui conduit à ne proposer qu'une seule dose aux personnes immunocompétentes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2, quelle qu'en soit son antériorité, car elles ont déjà élaboré à l'occasion de l'infection une mémoire immunitaire. La dose unique de vaccin jouera ainsi un rôle de rappel. Si la seconde dose de vaccin a déjà été administrée aux personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-Cov-2, les données disponibles à date ne montrent pas de différence du profil de sécurité en dehors de la survenue d'effets de réactogénicité systémique potentiellement plus fréquente.
- Les personnes présentant une immunodépression avérée (en particulier recevant un traitement immunosuppresseur) doivent, après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARSCoV-2, être vaccinées par le schéma à 2 doses. Dans les situations d'infection prolongée, un avis spécialisé est nécessaire pour la vaccination.

- Les personnes présentant une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1ère dose de vaccin et n’ayant pas encore reçu la 2nde ne doivent pas recevoir cette 2nde dose dans les délais habituels, mais dans un délai de 6 mois et pas avant 3 mois après l’infection.
- La HAS recommande que les personnes récemment en contact avec un cas confirmé de Covid-19 se fassent tester pour confirmer ou infirmer une infection active selon les recommandations déjà émises, avant d’envisager une vaccination. Il ne faut en revanche pas interrompre la vaccination dans un EHPAD en cas de circulation virale. **(HAS, 2021)**

# **Conclusion générale**

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire infectieuse qui a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine en Novembre 2019, puis s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie le 11 Mars 2020 déclaré par l'OMS, cette pandémie ayant causé plus de 100 millions de cas et plus de 2,3 millions de morts à l'échelle mondiale.

La covid affecte les individus de différentes manières, la plupart des personnes infectées développe une forme légère à modérée de la maladie et guérissent sans hospitalisation, une forme sévère ainsi que des multiples complications peuvent apparaître essentiellement l'insuffisance respiratoire aiguë

La précocité de diagnostic est importante concernant la covid comme une maladie infectieuse afin de contrôler sa propagation et de prévenir l'évolution vers les formes sévères en absence du traitement spécifique, et cela repose sur un ensemble de critères épidémiologiques (contact pendant la période d'incubation), de symptômes cliniques ainsi que sur des examens biologiques à type de :

Test moléculaire RT-PCR sur des prélèvements nasals ou bien oropharyngés

Détection dans le sang des anticorps spécifiques contre le SARS-CoV-2 par des tests sérologiques

En absence du traitement spécifique, plusieurs alternatifs thérapeutiques ont été utilisés tels que l'hydroxychloroquine, l'azithromycine en association avec les corticoïdes et l'oxygénothérapie.

Les différentes études moléculaires ont montré que l'agent pathogène était un nouveau coronavirus. Ce sont des virus à ARN, appartiennent à la sous-famille des Orthocoronavirinae dans la famille des Coronaviridae de l'ordre des Nidovirales, et appartient à la famille des coronavirus, du genre :  $\beta$ -coronavirus.

Ces différentes analyses ont affirmé que génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN). La taille du génome est de 29903 pb (paire de base), l'un des plus grands virus à ARN connus. Le génome du SARS-CoV-2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codants pour des protéines structurales et des protéines non structurales (Nsps), et aussi l'importance des protéines virales (la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S))

Un vaccin est une préparation contenant des micro-organismes qui sont soit des germes inactivés, soit des germes tués. Cette préparation est administrée dans le but d'immuniser l'organisme contre des maladies infectieuses pour contrôler de l'infection dans une population donnée.

Sur le plan immunologique, la vaccination permet la mise en place rapide de moyens de défense spécifiques (production des anticorps spécifiques par le biais de l'immunité humorale par les plasmocytes, destruction des cellules infectées par les LT cytotoxique suite au cascade d'activation de la réponse cellulaire).

Les vaccins sont présents sous 4 formes : les vaccins atténués ou vivants, les vaccins tués ou inactivés, les vaccins en sous-unités et les Anatoxines.

La maladie a coronavirus c'est une maladie infectieuse immunisante et la glycoprotéine S peut être reconnue par le système immunitaire d'où la nécessiter d'identifier les régions de cette glycoprotéine ayant un fort potentiel immunogène et entraînant une réponse immunitaire durable et spécifique contre ce virus pour développer un vaccin efficace

Le vaccin Sputnik V de laboratoire Russe Gamaleya est le premier vaccin enregistré au monde basé sur la plateforme de vecteurs d'adénovirus humains bien étudiée est déjà enregistré dans plus d'une 65 de pays du monde.

C'est un vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliquatif et chaque dose contient  $10^{11}$  particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) exprimant la protéine S.

Le schéma vaccinal comporte deux doses administrées par voie intramusculaire à 21 jours d'intervalle. La première contenant l'adénovirus recombinant rAd26-S et la deuxième contenant l'adénovirus recombinant rAd5-S est administrée à J21 jours.

Les nouveaux vaccins anti-COVID utilisent des adénovirus inoffensifs comme moyens de transport dans le corps humain : on les dit « vecteurs ». Ils apportent les instructions génétiques pour construire la protéine S du SARS-CoV-2 au sein des cellules de la personne vaccinée. Ils sont par ailleurs génétiquement modifiés pour être incapables de se répliquer dans les cellules qu'ils « infectent ».

Généralement le vaccin Sputnik V est efficace à 91,6 % est considéré comme protecteur contre le covid19 avec un taux de séroconversion était de 100% chez les participants ayant reçu deux doses.

Des effets indésirables légers surtout après la seconde injection ont été signalés chez les sujets vaccinés sans apparition des effets secondaires sévères. La vaccination par Sputnik V est contre indiquée seulement chez ceux qui ont eu une réaction anaphylactique confirmée à l'un des composants du vaccin

Le vaccin Astra Zeneca AZD1222 (vaccin ChAdOx1 nCoV-19) est un vaccin à vecteur viral recombinant codéveloppé par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca suite au début de la pandémie de Covid, il ne contient pas de virus SRAS-CoV-2 vivant et ne peut pas transmettre cette maladie.

Une dose (0,5 ml) de AZD1222 contient : Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike, produit sur des cellules rénales embryonnaires humaines et accessoirement des excipients à effet notoire.

Après l'administration du vaccin AZD1222, on note une réduction des hospitalisations ainsi que la mortalité suite à l'infection par le coronavirus ; ce vaccin offre une protection contre l'infection le variant sud-africain et brésilien cette protection commence environ 3 semaines après la première dose du vaccin.

Des multiples effets secondaires bénins ont été remarqués chez les vaccinés surtout d'ordre gastro-intestinales, neurologique, musculosquelettique et moins fréquents d'ordre métabolique, hématologique et vasculaire. Aucun effet indésirable de haute gravité a été signalé.

# **Références**

# **Bibliographie**

- « Préconisations ESC pour le diagnostic et la prise en charge des maladies cardiovasculaires pendant la pandémie COVID-19 ». Société française de cardiologie.
- Rabaan et al., « SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview », *Infez Med*, vol. 28, no 2, p. 174-184, 2020. (Rabaan, 2020)
- Bahrami et G. A. Ferns, « Genetic and pathogenic characterization of SARS-CoV-2: a review », *Future Virol.*, vol. 15, no 8, p. 533-549, 2020.
- Tahamtan et A. Ardebili, « Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results », 2020. **(Tahamtan, 2020)**
- Vogel et al., « A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates », *bioRxiv*, 2020. **(Vogel, 2020)**
- AstraZeneca-University of Oxford , 12 juin 2021 VAXZEVRIA - COVID-19 Vaccine AstraZeneca.consulter sur [https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-covid-19-vaccine-astrazeneca#vaccin\\_posologie](https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-covid-19-vaccine-astrazeneca#vaccin_posologie)
- Astrid Vabret, Meriadeg Ar Gouilh, 2021 « Coronavirus ».
- Berkouk,2017. Pr Berkouk CHU Beb El Oued, Université d’Alger Faculté de Médecine,2017
- Berta Philipe et Siatka Christian; Le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 : données moléculaires; SALLESPROPRES Le magazine de maitrise de la contamination; 15 Avril **(Berta 2020)**.
- Iadecola, J. Anrather, et H. Kamel, « Effects of COVID-19 on the nervous system », *Cell*, 2020. **(Iadecola, 2020)**
- Capital,2021. Les vaccins chinois Sinopharm et Sinovac sûrs et efficaces selon l’OMS, “mais il manque des données”.consulter sur <https://www.capital.fr/entreprises-marches/les-vaccins-chinois-sinopharm-et-sinovac-surs-et-efficaces-selon-loms-mais-il-manque-des-donnees-1398771>
- CCR,Sfax. 2020 Cours Communs au Résidanat Vaccinations Bases scientifiques et indications ; N° Validation : 0775201924 ; CCR2020 Faculté de Médecine de Sfax Aout 2020
- Claire K. 07/03/2017 sur FUTURA SANTE sous le titre (Le principe du vaccin)

- CNCV 2021. comité nationale de consultation des vaccins Julie Kern Publié le 02/02/2021 ; FUTURA SANTE
- D.Y. Logounov, I.V. Dolzhikova et coll., Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, published online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Doctissimo, 16 juin 2021. Vaccin Moderna contre le Covid-19 : efficacité, effets secondaires, principe. consulter sur <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/vaccin-moderna-efficacite-methode-risques>.
- Dr. KHALDI M.F. Dr. SEDDIKI M. Pr. BOUDIA F. Pr. TOUMI H., 2020. Manuel des Vaccins Covid-19 en Algérie, UNIVERST2 ORAN
- E. Petersen et al., « Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics », *Lancet Infect. Dis.*, 2020.
- Epreuve Classante Nationale des maladies infectieuses Edition 2011
- European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccineastrazeneca>
- Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral vectored vaccine: a dose-escalation, openlabel, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(7):816-26. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30160-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30160-2)
- Forni, G., Mantovani, A., on behalf of the COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. *et al.* COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ* **28**, 626–639 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9>
- Giorgetta Julie, 14/06/21. Vaccin AstraZeneca : efficacité, effets secondaires, origine. consulter sur <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2689041-vaccin-astrazeneca-covid-vaxzevria-origine-composition-efficacite-effets-secondaires-delai-doses/#taux-efficacite-vaccin-astrazeneca-covid-variant>.

- Guide pratique de mise en œuvre du nouveau calendrier national de la vaccination ; Pr. S Mesbah, Dr. Leila Benbernou, Dr. Djamal Fourar. Ministère de la Santé et de Réforme Hospitalière Algérienne 2016
- H. Zhang et al., « Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no 1, p. 1958-1964, 2020. **(Zhang,2020)**
- HAS , « Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 ». avr. 16, 2020. **(HAS, 2020)**
- Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
- Health Technology Assessment Lab, « Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19 », mai 2020. **(HTAL, 2020)**
- **Houghton** Tom,2021. AstraZeneca: All you need to know about the pharmaceutical giant behind UK vaccine.consulter sur <https://www.business-live.co.uk/economic-development/astrazeneca-you-need-know-pharmaceutical-20012954>
- [https://www.hassante.fr/jcms/p\\_3221567/fr/aspectsimmunologiques-et-virologiques-de-l-infectionpar-le-sars-cov-2](https://www.hassante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspectsimmunologiques-et-virologiques-de-l-infectionpar-le-sars-cov-2)
- IPL, 2021 CIIL Institut Pasteur de Lille, Équipe Virologie Moléculaire & Cellulaire
- J. F.-W. Chan et al., « Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, no 5, 2020. **(Chan, 2020)**
- J. Wang et al., « Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series », *J. Thromb. Haemost.*, 2020. **(Wang,2020)**
- J. Xu et al., « Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV », *Viruses*, vol. 12, no 2, p. 244, 2020. **(Xu, 2020)**

- Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir, « DIAGNOSTIC TESTING FOR COVID-19 », mai 2020. (Gala,2020)
- Jonathan Corum and Carl Zimmer Updated May 7, 2021 Health Ministry of the Russian Federation
- Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique Et Populaire 08 aout 2018
- L. Alanagreh, F. Alzoughool, et M. Atoum, « The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms », *Pathogens*, vol. 9, no 5, p. 331, 2020.
- L. Alanagreh, F. Alzoughool, et M. Atoum, « The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms », *Pathogens*, vol. 9, no 5, p. 331, 2020. Alanagreh,
- M. K. Nadim et al., « COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup », *Nat. Rev. Nephrol.*, oct. 2020, doi: 10.1038/s41581-020-00356-5. (Nadim, 2020)
- M. Schiller et al., « Coronavirus disease (COVID-19): observations and lessons from primary medical care at a German community hospital », *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, vol. 10, no 2, p. 81-87, 2020 (Schiller,2020).
- MARINE CORNIOU, 2021. AstraZeneca, Johnson & Johnson et Sputnik V: les vaccins à adénovirus arrivent.consulter sur <https://www.quebecscience.qc.ca/sante/astrazeneca-johnson-johnson-sputnik-vaccins-adenovirus/>
- N. Petrosillo, G. Viceconte, O. Ergonul, G. Ippolito, et E. Petersen, « COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? », *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020. (Petrosillo,2020)
- Official data collated by Our World in Data –OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY. 18/05/2020
- OMS, 10 février 2021. Recommandations provisoires pour l’utilisation du vaccin anti-COVID-19 AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) développé par l’Université d’Oxford et AstraZeneca
- P. MASSIP – Septembre 2002 ; DMCA P2,3

- Pascal Meylan; Origine de SARS-CoV-2 : le probable et le possible; Rev Med Suisse **(Pascal, 2020)**
- Poignon Valentine,2021. Vaccin chinois du Covid : ce qu'il faut savoir sur Sinovac et Sinopharm.consulter sur <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/vaccin-covid-chine>
- R. Ait Addi, A. Benksim, M. Amine, et M. Cherkaoui, « COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. Electron J Gen Med. 2020; 17 (4): em204 », **(Cherkaoui, 2020)**.
- R. Ait Addi, A. Benksim, M. Amine, et M. Cherkaoui, « COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. Electron J Gen Med. 2020; 17 (4): em204 », 2020. **(Ait Addi, 2020)**
- R. El Kahkahi, M. Moustaine, M. Hafidi, R. Zouhair, et R. Errakhi, « Coronavirus disease (COVID-19) in Morocco: situation update and proposed remedial measures », Germs, vol. 10, no 2, p. 129, 2020. **(Errakhi, 2020)**
- R. M. Martín-Rojas et al., « COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system », Eur. J. Haematol., 2020. **(Martín, 2020)**
- S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-recent trends », Eur Rev Med Pharmacol Sci, vol. 24, no 4, p. 2006-2011, 2020. **(Kannan, 2020)**
- S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-recent trends », Eur Rev Med Pharmacol Sci, vol. 24, no 4, p. 2006-2011, 2020.
- S. Shi, M. Qin, et B. Yang, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury—Reply », JAMA Cardiol., juill. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.2456. **(Yang, 2020)**
- sante-canada,2021. Vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 : Ce que vous devez savoir. consulter sur <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech.html>
- Spunik, 2021.<https://sputnikvaccine.com/fra/about-us>
- Stéphane KORSIA-MEFFRE - date de publication : 04 février 2021 VIDAL

- Stéphane KORSIA-MEFFRE , 2021. VACCIN ASTRAZENECA : LES DONNÉES DE L'AVIS FAVORABLE DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Consulter sur <https://www.vidal.fr/actualites/26564-vaccin-astrazeneca-les-donnees-de-l-avis-favorable-de-l-agence-europeenne-du-medicament.html>
- Stéphane KORSIA-MEFFRE - *date de publication : 04 février 2021 ;Vidal*
- Timmins2020 (Joanna Timmins ; Association Française de Cristallographie. 2020.)
- Vincendon Salomé, 15/06/2021. VACCIN ANTI-COVID: POURQUOI LES EFFETS SECONDAIRES PEUVENT ÊTRE PLUS FORTS AVEC LA DEUXIÈME INJECTION. consulter sur [https://www.bfmtv.com/sante/vaccin-anti-covid-pourquoi-les-effets-secondaires-peuvent-etre-plus-forts-avec-la-deuxieme-injection\\_AN-202106150213.html](https://www.bfmtv.com/sante/vaccin-anti-covid-pourquoi-les-effets-secondaires-peuvent-etre-plus-forts-avec-la-deuxieme-injection_AN-202106150213.html)
- Watanabe Y, Mendonça L, Allen ER, Howe A, Lee M, Allen JD, et al. Native-like SARSCoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine [preprint]. bioRxiv 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426463>
- World Health Organization, disponible sur: « <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses> ». (**who, 2019**)
- X. Jin et al., « Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms », Gut, vol. 69, no 6, p. 1002, juin 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.( **Jin, 2019**)
- Y. Toyoshima, K. Nemoto, S. Matsumoto, Y. Nakamura, et K. Kiyotani, « SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19 », J. Hum. Genet., p. 1-8, 2020.
- Y.-F. Tu et al., « A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials », Int. J. Mol. Sci., vol. 21, no 7, p. 2657, 2020. (Tu et al, 2020)
- Y.-Z. Zhang et E. C. Holmes, « A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2 », Cell, 2020. (Holmes,2020)
- *Yvette Tan,2021. Covid: Que savons-nous des vaccins contre le coronavirus en Chine ?* consulter sur <https://www.bbc.com/afrique/region-55261702>