

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB-BLIDA-1

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Thèse d'exercice présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2022

Présentée par :

- **Benmira Bokrétaoui Amina**
- **Taounza khouloud**
- **Zekouda khedidja**

Promotrice du mémoire :

-Dr.BELAID.F :Maitre assistanteenchimieanalytique .

Devant le Jury :

-Dr.AZZOUZ.L : Maître assistante en chimie analytique -USDB-1- ...présidente de jury

-Dr .BOUCHEKHCHOUKH : Maitre assistante en chimie minerale –USDB-1-....Examinatrice

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB-BLIDA-1

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE,
INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Thèse d'exercice présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : juillet 2022

Présentée par :

- **Benmira Bokrétaoui Amina**
- **Taounza khouloud**
- **Zekouda khedidja**

Promotrice du mémoire :

Dr.BELAID.F :Maitre assistante en chimie analytique .

Devant le Jury :

- **Dr. AZZOUZ.L** : Maître assistante en chimie analytique -USDB-1- ...présidente de jury.
- Dr .BOUCHEKHCHOUKH** : Maitre assistante en chimie minérale –USDB-1-....Examinatrice .

Remerciements

Chaque jour qui passe, nous remercions **Allah**, et nous le prions tout le temps de nous donner la force et la patience de suivre le chemin qu'il nous a tracé afin de mener à bien le destin qu'il nous a prévu.

Nous tenons à s'adresser nos sincères remerciements avec un grand respect à notre promotrice **Dr BELAID.F** pour sa disponibilité tout d'abord, de nous avoir accordé de son temps, de son savoir, de ses conseils, l'assistance et l'aide dont nous avons bénéficié ont été sans égal.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude aux membres de jury :

A notre président de jury **Dr AZZOUZ.L**, pour l'honneur que vous nous fait en acceptant de présider notre thèse. On vous remercie énormément.

A **Dr BOUCHÉKHOUKH** pour avoir accepté d'examiner notre modeste travail.

Nos remerciements profonds s'adressent à **Dr OUNAS** chef de service de l'établissement hospitalier Transplantation des Organes et Transfusion de nous avoir accueillis dans son service et son laboratoire.

Nos remerciements sincères s'adressent à **Pr ABDI** chef de service de laboratoire de l'hôpital Ben Boulaïd pour nous accueillir pendant toute l'année d'internat où nous avons acquis beaucoup de compétences sans oublier tous les enseignants du groupe 6 qui nous ont formés et guidé tout au long ce parcours.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos professeurs qui ont contribué à la formation et l'encadrement dont nous avons bénéficié tout au long de notre cursus en pharmacie.

Nous concluons par remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

Dédicaces

A ma très chère mère, Quoi que je fasse où je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours à toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles, tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long mon parcours. Tu n'as cessé de m'encourager et me soutenir durant toutes les années de mes études, j'espère avoir répondu à l'espérance que tu as fondé en moi .en ce jour mémorable, ainsi pour moi que pour toi, reçoit ce travail en signe de vive reconnaissance et ma profonde estime.

A mon très cher père, Tu as été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager .ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Ce travail traduit ma gratitude et mon affection, que dieu te préserve,t'accorde santé et bonheur et une longue vie à partager avec nous.

*A mes très chers frères, **Mohamed** et **Riad**, pour leur soutien, leurs sacrifices et pour tout cequ'ils ont fait pour mois et refont encore, merci d'être là pour moi je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

A ma chère grand-mère, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, affection et prières que je sente sûrement.

*A mes chères tantes, **Ghanía** et **Mazourí**, merci pour votre affection, encouragements et soutiens depuis mon enfance et jusqu'à présent*

*A mes très chères amies d'enfance, **míraet Afaf**, je ne peux exprimer à travers ces quelques lignes mes sentiments d'amour et tendresse envers vous merci pour la joie que vous me procurer et merci infiniment pour votre simple présence dans ma vie.*

*Et à mes chères amies **z.Khadíjja**, **T**, **Khouloud** et **S.Imane** je n'oublierai jamais les souvenirs que nous avons partagés ensemble durant ces années d'études etj'espère que nous ferons beaucoup d'autres.*

BENMIRA. BOKRETAOUI. AMINA

Dédicaces

Je tiens en premier lieu à remercier **ALLAH** pour la volonté, la santé et le courage qu'il m'a donnée pour suivre mes études et de choisir un métier aussi noble.

A mes chers parents que j'aime plus que tout le monde, je n'ai pas assez de mots pour vous dire merci et combien je vous aime. Merci de m'aimer comme vous le faites si merveilleusement. Si je suis là aujourd'hui, c'est à grâce à vous, à votre tendresse, à votre amour inconditionnel, à votre générosité et votre confiance, à votre soutien, encouragement et espoir. Vous êtes le fil conducteur de ma vie.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais vous décevoir. Papa « **TAOUNZA Noureddine** » symbole de la force et la patience sans fin, mon plus fort repère, Merci pour ta présence, ton soutien et ton encouragement.

Mama « **BENSAADA Fatima** » mon exemple, mon guide dans l'ombre, mon géant de lumière, à celui qui a toujours été présente, qui m'a appris les vraies valeurs de la vie, à celui qui m'a soutenu en toutes circonstances. Tes prières m'ont été d'un grand secours tout au long de mon parcours.

J'implore Allah le tout puissant pour qu'il vous préserve et vous accorde une bonne santé longue vie et bonheur.

A mes adorables sœurs **Fedwa, Hadil et Hibaterahman** : je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Merci pour votre soutien. Vos encouragements tout au long de mes études. Je vous souhaite la réussite dans votre vie.

A mes chers frères **Abdellah et Mohammed Takeddine** : que j'aime très fort, vous êtes ma source d'énergie qu'Allah vous garde soudés pour toujours.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Une dédicace spéciale à ma grand-mère, mes tantes et mes cousines.

A ceux que j'ai eu la chance de connaître, dans les meilleurs moments de ma vie, à mes amies les plus fidèles : **Zekouda Khedidja, Benmira Boukertaoui Amina et Serdoun Iman.**

A tous ceux que j'aime, à tous ceux qui m'aiment.

TAOUNZA KHOULOUD

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ma très chère mère, pour son amour, ses encouragements durant toutes mes années des études et ses sacrifices ; A mon très chère père, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordé ; aucune dédicace ne serait exprimer tout le respect et l'amour que je vous porte, j'espère que vous serez toujours fiers de moi.

*A mon chère frère **Mohamed Abdelatif** et mes belles sœurs **Fatima Zahra, Aya** et **NorElhouda** ; et à tous les membres de ma famille.*

A la mémoire de mes chers grands-parents.

*Et à tous mes amies **B.B. Amina, T.Kholoudet S. Imane** qui nous partageons des bons souvenirs durant ces six ans ; et **A.I. Fethia** qui m'encourage durant mes études.*

ZEKOUDA KHEDIDJA

Sommaires :

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction	1
I.CHAPITRE 01 : Généralités sur le COVID-19	2
I.1 Historique	2
I.2 Origine.....	2
I.3 Définition.....	2
I.4 Structure.....	3
I.5 Cycle de vie du virus SARS-COV-2	5
I.6 Classification.....	6
I.7 Mutation et variation.....	7
I.8 Duré de vie du SARS COV 2.....	10
I.9 Transmission.....	10
I.10 Clinique.....	11
I.11 Diagnostique.....	14
I.12 Précaution et prévention.....	22
I.13 Prise en charge thérapeutique du COVID	23
II.CHAPITRE II: Vaccin anti COVID-19.....	30
II.1 Historique.....	32
II.2 Types de vaccin anti COVID-19.....	32
II.3 Les vaccins utilisés en Algérie	43
II.4 Protocole de vaccination.....	43
II.5 Méthode de vaccination.....	46
II.6 Précautions d'emploi.....	48
II.7 Contre-indications.....	50
II.8 Interchangeabilité entre les vaccins	51

III.CHAPITRE III : Efficacité des vaccins contre le COVID-19	53
III.1 Notions sur l'efficacité d'un vaccin	53
III.2 Efficacité de quelque vaccins	54
III.3 Efficacité chez les populations particulières	55
III.4 Efficacité par rapport à la charge virale	58
III.5 Efficacité des vaccins sur les variants du SARS-CoV-2	60
IV. CHAPITRE IV : Innocuité des vaccins contre le COVID 19	62
IV.1 Calcul du rapport bénéfice/Risque	62
IV.2 L'innocuité des vaccins contre la COVID-19 pour différents groupes	63
IV.3 Innocuité chez la femme enceinte et allaitante	63
IV.4 La détermination de l'innocuité vaccinale avant la vaccination	64
IV.5 Les effets futurs de la vaccination contre la COVID sur la fertilité et les menstruations.....	66
IV.6 La détermination des effets secondaires à long terme	67
IV.7 Influence des vaccins à ARNm sur l'ADN des personnes vaccinées	68
IV.8 Effet de vaccination sur les tests de détection du SARS-CoV-2	68
V.CHAPITRE V: Contrôle qualité des vaccins contre la COVID-19.....	69
V.1 Étapes de fabrication d'un vaccin	69
V.2 Contrôle qualité.....	72
Conclusion.....	104
Références bibliographiques.....	105

Liste des tableaux

Tableau 1 : variants préoccupants du COVID-19	8
Tableau 2 : variants anciennement préoccupants du COVID-19	8
Tableau 3 : variants à suivre de COVID-19	9
Tableau 4 : ingrédients entrant dans la composition du vaccin COMIRNATY de Pfizer BioNTech contre la COVID-19	76
Tableau 5 : ingrédients entrant dans la composition du vaccin Spikevax de Moderna contre la COVID-19	78
Tableau 6 : origine et propriétés des principaux adjuvants	97

Liste des figures

Figure 1 : structure du virus SARS-COV-2	5
Figure 2 : cycle de la vie de virus SARS-COV-02	5
Figure 3 : taxonomie de SARS-COV-2	7
Figure 4 : conditionnement de catégorie B	14
Figure 5 : prélèvement naso-pharyngée	18
Figure 6 : prélèvement salivaire	18
Figure 7 : test sérologique rapide	20
Figure 8 : différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19	21
Figure 9 : vaccin AstraZeneca.....	32
Figure10 : vaccin Pfizer-Biontech	34
Figure 11 : vaccin Moderna	36
Figure 12 : vaccin Sputnik V	37
Figure 13 : vaccin Sinopharm	38
Figure 14 : vaccin Sinovac	39
Figure15 : vaccin Johnson & Johnson.....	40
Figure 16 : vaccin Novavax	41
Figure 17 : collecteur de DASRI	47
Figure 18 : le muscle deltoïde	48
Figure 19 : la vaccination contre la COVID-19 vs la charge virale	60
Figure 20 : les étapes de la fabrication d'un vaccin	69
Figure 21 : fabrication et contrôle du vaccin final formulé.....	74
Figure 22 : technique de Western Blot	81
Figure 23 : technique d'électrophorèse d'ARN	85
Figure 24 : technique de Northern Blot.....	87
Figure 25 : schéma simplifié de l'appareillage en potentiométrie	89
Figure 26 : spectrométrie de masse.....	92
Figure 27 : organigramme des méthodes de détection des toxines par LAL test.....	95

Liste des abréviations

A : Absorbance

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ADO : Anti Coagulant Oral

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ARNS : Autorités Réglementaires National

AVK: Anti Vitamine K

BMI: Body Mass Index

C (grande C) : Concentration en grammes pour 100 grammes de solution

c (petite c) : vitesse de la lumière dans le milieu ou se propage l'onde.

CD4 : Cluster de Différenciation 4.

CD8 : Cluster de Différenciation 8.

CEPI : Coalition pour les Innovations en matière de Préparation à l'Epidémies

CIH : Conférence Internationale sur l'Harmonisation

CIVD : coagulation intra vineuse disséminée

Clcr : clairance de créatinine

CNRS : le Centre national de la recherche scientifique

COVID-19 : CoronaVirusDisease 2019

Cp : comprimé

CRP : Protéine Réactif C

Ct : Cycle Threshold

Cu : Cuivre

CuSO₄ : Sulfate de Cuivre

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux

E₀ : Energie fondamentale

E₁ : Energie après excitation

EDTA : Acide Ethylène Diamine TetraAcetic

EMA:EuropéenMédecines Agency

FDA: The United States Food and Dug

GAVI:Global Alliance for Vaccines and Immunisation

h : Constant de Planck ($6,63 \cdot 10^{-34}$ J.s).

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée.

i : Coefficient de dissociation

I_{t,λ} : l'intensité

ICTV : Selon le comité international de taxonomie des virus

IgM : Immunoglobulines M

IgG : Immunoglobulines G

IL : interleukine.

IMC : Indice de Masse Corporelle

IS : Etalons Internationaux

ISO : International Organisation for Standardisation

IVD : intraveineuse directe

IVL : intraveineux lent

IVSE : Intraveineuse à la Seringue Electrique

LAL : Lysat d'Amébocytes de Limules

LDH : Lactate Déshydrogénase

LNP: Nano Particules Lipidiques

M: Poids moléculaire

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

NaCl: Chlorure de sodium

NLRP3: Nucleotide Binding Domain, Leucine-Rich-containing family, pyrin domain containing 3.

NSP : Protéines Non Structurales

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORF: Opening Reading Frame

PAN: Pyridylazonaphtol

PCI : Prévention et Contrôle des Infections

PH : Potentiel Hydrogène

PNA : ParaNitroAline

PVDF: Poly fluorure de vinylidène

RT-PCR : Reverse Transcriptase- Polymérase Chain Reaction..

RX : Rayon X

RBD : Receptor Binding Domain

SAGE : Groupe Stratégique Consultatif d'Experts sur la vaccination

SARS-COV-02: Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus)

SAU : Service d'Accueil des Urgences.

SC : Sous Cutané

SNDS : Système National des Données de Santé

SPO₂ : Saturation Pulsée d'O₂

T : Transmittance

TDM: Tomodensitométrie

Th1: Cellules T helper

TMPRSS : Protéine transmembranaire à sérine 2

TNF-a : facteur de nécrose tumorale alpha

TP : Temps de Prothrombine

UI : Unité International

UV: Ultra Violet

VOC: Variant of Concern

VOI: Variant of Interest

VUM: Virus under Monitoring

Zn: Zinc

Δt : Abaissement du point de congélation

ϵm : Osmolarité

3R : Remplacer, Réduire, Raffiner

Introduction

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Introduction

L'humanité vécu plusieurs pandémies dont la plus récente est la COVID-19, qui est une maladie causée par le virus SARS-COV2 qui est apparue pour la première fois à Wuhan province du Hubei en chine en décembre 2019, en mars 2020 l'OMS a déclaré que le COVID-19 était une pandémie. (1)

La COVID-19 est semblable au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) dans sa pathogénicité, il peut se manifester soit par une infection asymptomatique, soit par une pneumonie légère à grave. La pandémie de COVID-19 a causé une mortalité et une morbidité importante en chine et dans le monde entier. Ce qui a conduit à l'invention des différents vaccins contre le COVID-19 ; Parmi lesquelles des vaccins qui impliquent des nouvelles technologies : vaccins à ADN, et puisque ils ont été développés dans un temps record à cause de la situation mondiale actuelle, ils ont vécu une grande inquiétude. D'où vient l'importance de ce mémoire qui visent à clarifier cette ambiguïté sur ces vaccins y compris leurs efficacité, innocuité et qualité, car beaucoup de rumeurs ont propagé concernant les effets secondaires de ces vaccins.

Dans ce mémoire nous sommes abordés le contexte d'apparition des vaccins contre le COVID-19, leur mode d'action, efficacité, innocuité et qualité ainsi que les méthodes permettant leur contrôle.

C'est ainsi que nous avons traité sujet en 5 chapitres qui comprend une récapitulatif sur le COVID-19, un aperçu sur les vaccins en général et les vaccins du COVID-19 spécifiquement, un approfondissement sur l'efficacité du vaccin COVID-19, l'innocuité de ces vaccins et finalement on a détaillé sur le processus de contrôle qualité ; en suivant des méthodes de recherche documentaires, quantitatives, prospectives, comparatives...etc. Malgré les difficultés rencontrées qui consistent au manque des ressources et des livres vu que c'est un sujet récent.

CHAPITRE I
Généralités sur le
COVID-19

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I. CHAPITRE I : Généralités sur le COVID-19

I.1 Historique

Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises ont signalé un épisode de cas groupés de pneumonie ayant tous un lien avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan, situé dans le sud de la chine. Parmi les 41 premiers cas détectés à Wuhan, la plupart travaillaient ou avaient fréquemment visité ce marché. Le marché a été fermé et désinfecté le 1er janvier, ce qui a rendu l'identification de la source d'infection plus difficile. Ce virus a continué à disséminer dans la ville, la chine et dans le monde entier. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie.(1)

L'OMS a nommé, le 11 février 2020, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus): le Covid-19. Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale.(2)

I.2 Origine

Par analyse génétique, on estime que le COVID-19 est issu d'un coronavirus de chauve-souris qui serait devenu infectieux pour l'homme en ayant acquis des gènes propres aux coronavirus du pangolin. Les conditions d'apparition de COVID-19 ne sont encore pas connues.(2)

I.3 Définition

La COVID-19 (CoronaVirusDisease 2019) est une infection respiratoire virale apparue en 2019 en Chine. Le virus qui en est responsable est le SARS-COV-2, qui appartient à la famille des Coronaviridea.(2)

Les Coronavirus constituent une vaste famille de virus qui peuvent infecter l'homme ou l'animal. Chez l'homme, quatre coronavirus sont responsables de 15 à 20 % des rhumes et rhinopharyngites. De plus, ils sont à l'origine du SRAS et du MERS (Middle East Respiratory Syndrome).(3)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Par rapport aux virus du SRAS et du MERS, l'infection au COVID-19 peut être asymptomatique. Dans ce cas, les personnes infectées sans connaître peuvent infecter d'autres personnes pendant quelques jours. Cette particularité a joué un grand rôle dans la dissémination de la pandémie de COVID-19. (3)

I.4 Structure

Virus sphérique, enveloppé, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique d'où vient le nom CORONNA VIRUS), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : un gros ARN non segmenté et positif (29 881 paires de bases). (5)

I.4.1 Génome

Le génome des COV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF : Opening Reading Frame). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux poly protéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe E, la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte. (2)

I.4.2 La protéine S

La protéine de pointe (protéine S) (protéine Spike) est le médiateur de la liaison au récepteur et de la fusion membranaire. C'est la cible commune des anticorps neutralisants et des vaccins.

Elle contient deux sous-unités, S1 et S2. S1 contient un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec le récepteur de surface cellulaire. La sous-unité S2 est la « tige » de la structure, qui contient d'autres éléments de base nécessaires à la fusion membranaire. La protéine recombinante Spike peut se lier à la protéine recombinante ACE2. Et par conséquent, peut infecter les cellules épithéliales respiratoires humaines par interaction avec le récepteur ACE2 humain. (4)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I.4.3 La protéine N

La protéine de la nucléocapside (protéine N) est la protéine la plus abondante dans les coronavirus. La protéine N est une phosphoprotéine hautement immunogène, ce qui la rend souvent utilisée comme marqueur dans les tests de diagnostic. (4)

I.4.4 La protéine E

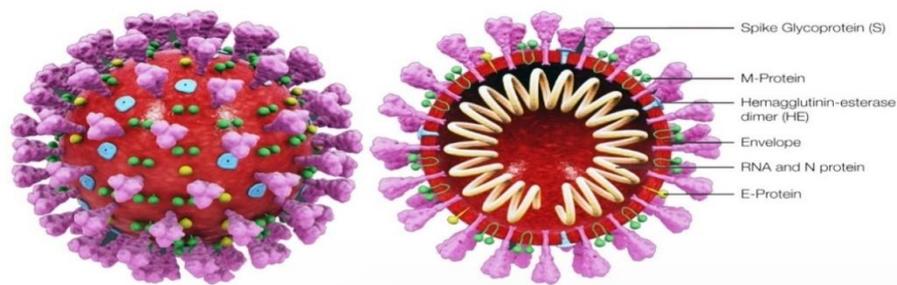
La protéine d'enveloppe, ou protéine E, est un petit polypeptide qui contient au moins un domaine transmembranaire hélicoïdal α et un groupe de 2-3 cystéines juxta membranaires. Elle est impliquée dans plusieurs étapes du cycle de vie du virus, tels que l'assemblage, le bourgeonnement, la formation de l'enveloppe et la pathogénèse. Elle a aussi un rôle dans la perméabilisations de la membrane, et la réplication virale. Elle agit comme une virologie et s'auto-assemble dans les membranes de l'hôte en formant des pores protéino-lipidiques pentamériques qui permettent le transport des ions. Elle joue également un rôle dans l'induction de l'apoptose, active l'inflammasome NLRP3 de l'hôte, ce qui entraîne une surproduction d'IL-1 bêta. (4)

I.4.5 La protéine M

La protéine structurale la plus abondante est la glycoprotéine de membrane ou protéine M. de ce fait les anticorps contre cette protéine est retrouvé dans le sérum des patients. Pour le diagnostic. La protéine M traverse trois fois la bicouche membranaire, laissant un court

Domaine NH₂-terminal en dehors du virus et un long domaine COOH-terminal (domaine cytoplasmique) à l'intérieur du virion. Ce dernier peut interagir avec la protéine de la nucléocapside (protéine N). La protéine M joue un rôle important dans la formation intracellulaire des particules virales. (4)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE



Modélisation du virus

SARS-COV2, COVID-19, Coronavirus.

Le virus lors de la phase initiale de l'infection implique l'interaction de la glycoprotéine virale spike avec un récepteur cellulaire ACE2.

Figure 1: structure du virus SARS-COV-2 (5)

I.5 Cycle de vie du virus SARS-COV-2

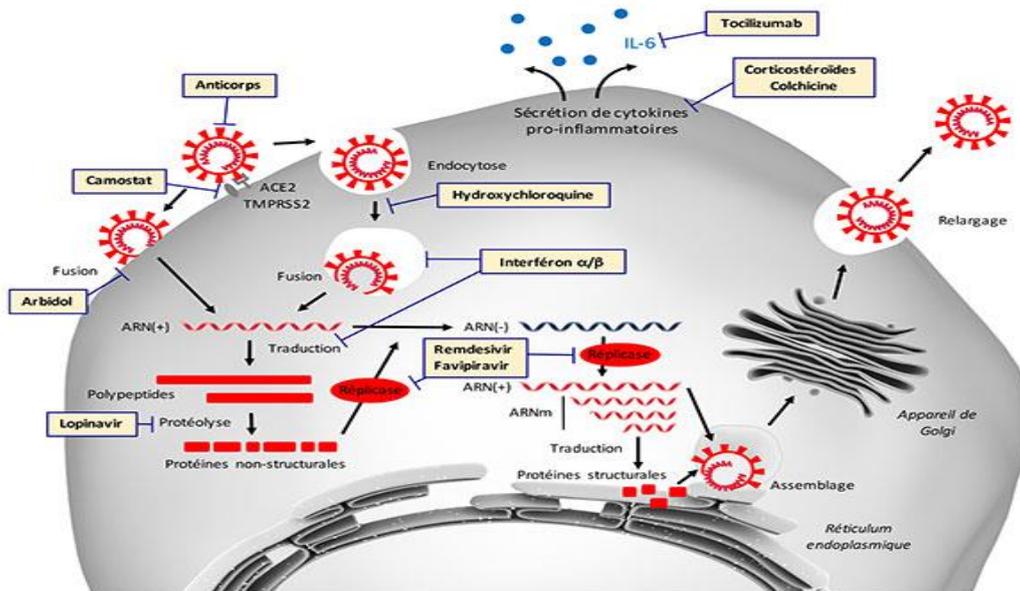


Figure 2: cycle de la vie de virus SARS-COV-02 (6)

Le virus SARS-COV-2 a 4 protéines structurales dans le virion associées à l'ARN viral : S (Spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside). Le virus pénètre dans l'organisme par les voies respiratoires, depuis le nez et la bouche. Une partie de sa protéine de surface (la région RBD de la protéine S) se lie au récepteur ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) exprimé à la surface des cellules des voies respiratoires. Une autre protéine cellulaire, TMPRSS (protéine transmembranaire à sérine 2), permet alors au virus de pénétrer par apoptose

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

ou fusion directe dans les cellules cibles du SRAS-COV-2, qui sont des cellules humaines exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, principalement les cellules épithéliales du rhinopharynx et du poumon. Une fois à l'intérieur, il utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier. De nouveaux virions se forment et vont infecter de nouvelles cellules. (7)

I.6 Classification

Selon le comité international de taxonomie des virus (ICTV), le SARS-COV-2 appartient à l'ordre des Nidovirales, au sous-ordre des Coronidovirineae et à la famille des Coronaviridae. Les Coronaviridae sont classées en deux sous familles, les Letovirinae qui comprend le genre Alphaletovirus, et les Orthocoronavirinae qui sont classées selon l'analyse phylogénétique et la structure de génome en 04 genres, Alpha coronavirus (17 espèces), Beta coronavirus (12espèces), Gamma coronavirus (02espèces) et Delta coronavirus (07espèces). (8)

Le SARS-Cov-02 appartient au genre Beta coronavirus, et au sous-genre Sarbecovirus.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

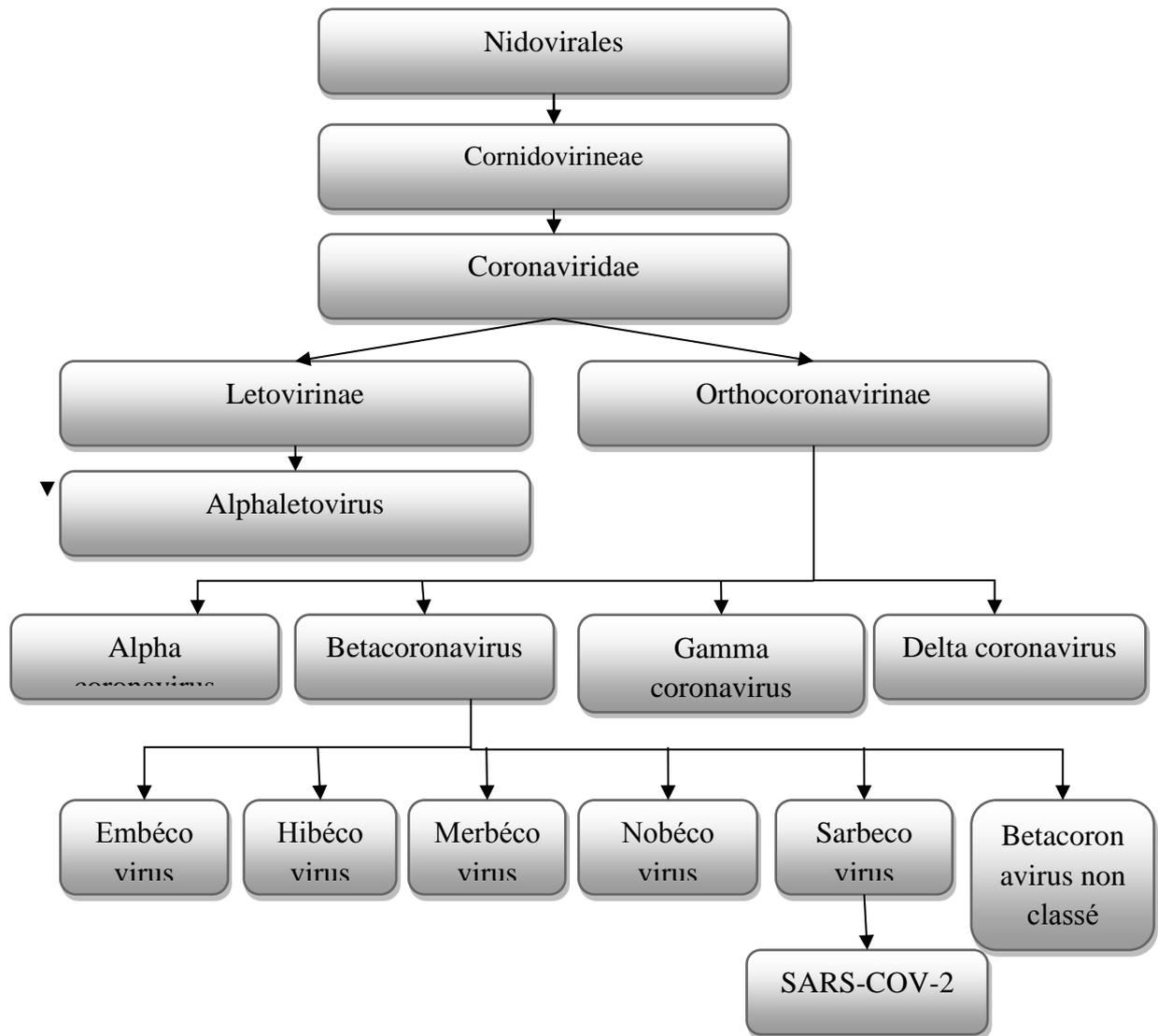


Figure 3: taxonomie de SARS-COV-2

I.7 Mutation et variation

I.7.1 Définitions

- **Mutation** : selon l'OMS les mutations sont des petites modifications subissent lors de la réplication virale.
- **Variant** : selon l'OMS un variant est un virus porteur d'une ou plusieurs mutations.(10)
- **Lignée** : les virus qui ont le même ancêtre, chaque lignée constitue en quelque sorte une branche de l'arbre généalogique du virus, une lignée peut contenir plusieurs variants distincts.(9)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I.7.2 Classification des variants selon l'OMS

- **Variants préoccupants (VOC : Variant Of Concern)**

Ces variants affectent le diagnostic, la transmission et la réponse immunitaire de virus, et provoquent des pathologies sévères et des changements dans les symptômes. **(10)**

Tableau 1: variants préoccupants du COVID-19

Dénomination de l'OMS	Lignée	Pays d'émergence	Date d'émergence
Delta	B.1.617.2	L'Inde	octobre 2020
Omicron	B.1.1.529	Afrique de Sud	Octobre 2021

Inclut toutes les lignées descendantes ; et BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 et leurs lignées descendantes. Inclut également les recombinaisons BA.1/BA.2 circulantes. **(10)**

- **Variants anciennement préoccupants**

Tableau 2: variants anciennement préoccupants du COVID-19

Dénomination de l'OMS	Lignée	Pays d'émergence	Date d'émergence
Alpha	B.1.1.7	Royaume Uni	Septembre 2020
Béta	B.1.351	Afrique de sud	décembre 2020
Gamma	P.1	Brésil	Fin 2020 à janvier 2021

Inclut toutes les lignées descendantes. **(10)**

- **Variants à suivre (VOI : Variant of Interest)**

Qui affectent la transmission du virus, son diagnostic, son traitement ou la réponse immunitaire, ils sont à l'origine d'une augmentation de nombre de cas. **(10)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Tableau 3: variants à suivre de COVID-19 (10)

Dénomination de l’OMS	Lignée	Pays d’émergence	Date d’émergence
Epsilon	B.1.427 B.1.429	Californie – Etats Unis	Juillet 2020
Zêta	P.2	Brésil	Avril 2020
Eta	B.1.525	Royaume – Uni et Nigeria	décembre 2020
Thêta	P.3	Japon et aux Philippines	
Lota	B.1.526	Etats Unis	novembre 2020
kappa	B.1.617.1	Etat de Maharastra en Inde	octobre 2020
Lambda	C.37	Sud-Américain	Décembre 2020
Mu	B.1.621	Colombie – Sud-Américaine	Janvier 2021

Inclut toutes les lignées descendantes. **(10)**

- **Variants sous surveillance (VUM : Virus Under Monitoring)**

Ces variants ne présentent pas de risque important pour la santé mais elles continuent d’être surveillées et caractérisées par les agences fédérales pour identifier les changements.

Actuellement, le variant sous surveillance est B.1.640 et toutes les lignées descendantes. **(10)**

- **Variants anciennement sous surveillance**

Les variants anciennement sous surveillance sont : AV.1, AT.1, R.1, B.1.1.519, B.1.466.2, C.36.3, B.1.1.523, B.1.619, B.1.620, B.1.630, B.1.1.318 et C.1.2 ; et toutes les lignées descendantes.**(10)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I.8 Duré de vie du SARS COV 2

Selon une étude Japonaise le SARS-COV-2 peut rester sur la peau humaine jusqu'à 9 heures après la contamination, la désinfection des mains avec un gel hydro-alcoolique pendant au moins 15 secondes permet d'inactiver le virus, ou bien un lavage des mains avec de l'eau et de savon est aussi efficace. (11)

Une nouvelle étude publiée dans la revue médicale « the Lancet » montre que le SARS-COV-2 peut survivre 03 heures sur le papier imprimé et le papier de soie, et jusqu'à 02 jours sur le bois non brut, sur le coton et sur les vêtements. Le virus présente une plus grande résistance sur les surfaces lisses, il peut rester présent jusqu'à 04 jours sur le verre, entre 04 et 07 jours sur le plastique et l'acier inoxydable. La désinfection des surfaces avec des antiseptiques (l'eau de javel, solutions alcoolique ...) et le lavage et désinfection des mains après le contact avec les surfaces s'avèrent efficaces.

Concernant les masques de protection le SARS-COV-2 peut survivre jusqu'à 07 jours sur la surface extérieure et 04 jours sur la surface intérieure d'où la nécessité de les changer. (12)

Le SARS-COV-2 reste intact et contagieux en gouttelettes (moins de 05 microns de diamètre) qui restent suspendus dans l'air jusqu'à 03 heures, par conséquent la ventilation de la pièce et l'utilisation de désinfectants rester la méthode la plus simple et efficace pour lutter contre la propagation du virus par aérosol. (13)

I.9 Transmission

La chauve-souris est un hôte intermédiaire qui facilite l'émergence du virus chez l'homme.

La transmission interhumaine se fait par contact direct avec les individus symptomatique et asymptomatique ou individus pendant la période d'incubation via les gouttelettes respiratoires qui se forment lorsque un patient tousse, éternue ou même parle ou chante, les gouttelettes respiratoires ne peuvent généralement pas traverser plus de 02 mètres. Et par contact indirect (objets et surfaces contaminés) lorsqu'une personne touche une surface contaminée, puis les mains entrent en contact direct avec les muqueuses. (13)

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

que le SARS COV2 capable d'infecter les anthérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine de virus resté à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolent de l'ARN viral dans les urines reste ce jour très peu décrit.

Il convient de mentionner qu'une étude de sperme et d'échantillon testiculaire de patients COVID-19 a suggéré que le SARS-COV-2 ne pouvait pas être transmis par contact sexuel. (2)

I.10 Clinique

Les formes cliniques de l'infection varient des formes asymptomatiques jusqu'à des formes graves nécessitant une prise en charge en réanimation.

L'incubation est de 02 à 11 jours avec une durée maximale estimée à 14 et moyenne de 05 jours. (2)

I.10.1 Forme modérée

La forme modérée du COVID_19 se présente sous forme de pneumopathie, toux sèche, fièvre d'intensité moyenne ($38 \text{ } ^\circ\text{C}$ à $39 \text{ } ^\circ\text{C}$), dyspnée, rhinorrhée, pharyngite, douleurs thoraciques et la survenue d'anosmie ou d'hyponosmie, d'agueusie ou d'hypoguesie dans certains cas.

Certains signes satellites de nombreux états fébriles ont aussi été rapportés : céphalées, myalgies, frissons et sueurs .les troubles digestifs à type de nausée, vomissement et surtout diarrhée ont été décrits de manière plus fréquente en milieu gériatrique que dans le reste de la population. (11)

I.10.2 Forme grave

La forme grave du COVID présente par une détresse respiratoire, hypoxie : $\text{SPO}_2 < 93\%$ et analyse anormaux des gaz du sang : $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$, $\text{PaCO}_2 < 50\text{mmHg}$, nécessite une hospitalisation et présente environ 15% des patients.

Une forme critique qui présente par une insuffisance respiratoire, choc et défaillance multi viscérale, nécessite une réanimation, et présente environ 5%, une partie de ces patients doit être intubée pour conserver une chance de guérison.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Des lésions cutanées violacées des extrémités des membres à type d'engelure ou des érythèmes faciaux ont été signalés particulièrement chez des enfants, adolescents ou jeunes adultes dans des formes plus graves de la maladie, des lésions urticariennes ont aussi été rapportées.

Les perturbations de la coagulation sont fréquemment observées chez les patients atteints de COVID-19 ainsi que les évènements cliniques thrombotiques. Ces évènements augmentant le risque de décès au cours de la maladie, parmi les évènements biologiques on observe une augmentation des D-Dimère, du fibrinogène et une thrombopénie, ces marqueurs devraient être surveillés régulièrement au cours de l'hospitalisation des patients en réanimation. (11)

I.10.3 Infection chez les enfants

Les enfants atteints de COVID-19 présentant des symptômes plus légères et de meilleurs résultats clinique et sont moins susceptible de développer des symptômes graves que les autres groupes d'âge.

Dans une étude, 1391 enfants d'un âge médian de 06,07 ans ont été interrogés et 171 ont reçu un diagnostic de COVID-19.l'unité de soins intensifs et la ventilation mécanique n'étaient nécessaires que pour 03 enfants, qui présentaient des affections sous-jacent. Au 08 mars 2020 un enfant atteint d'invagination était décédé, 21 enfants restaient dans un état stable dans le service et 149 cas étaient sortis de l'hôpital. (12)

I.10.4 Infection chez la femme enceinte

Selon l'OMS, les femmes enceintes (2^e et 3^e trimestre de grossesse) atteintes de COVID-19 présentant un risque accru d'avoir une forme sévère de la maladie, la COVID-19 contractée pendant la grossesse a également été associée à un risque plus élevé d'accouchement prématuré et de nouveau-nés ayant besoin de soins néonataux intensifs. Les femmes enceintes qui sont d'un âge plus avancé (35 ans ou plus) ou qui ont un indice de masse corporelle élevé ou une comorbidité telle que le diabète ou l'hypertension sont particulièrement exposées au risque de conséquences graves de la COVID-19. (14)

I.10.5 Facteurs de risque

- Age ;
- Hypertension ;

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- Diabète ;
- Maladies cardiovasculaires ;
- Maladies pulmonaires et rénales chroniques ;
- Les tumeurs malignes ;
- Tabac ;
- Carence en vitamine D ;
- Obésité sévère avec un indice de masse corporelle $>40\text{kg/m}^2$. (15)

I.10.6 Complications

- Les détresses respiratoires, pneumonie, insuffisance respiratoire et insuffisance rénale ;
- La maladie thromboembolique : thrombose veineuse profonde, CIVD (coagulation intra veineuse disséminée), thromboses sur cathéter et surtout des embolies pulmonaires ;
- Complications neurologiques : myélite para-infectieuse, encéphalites aiguës et encéphalopathies ;
- Atteinte hépatique aiguë ;
- Infections secondaires (surtout les streptocoques et les staphylocoques) ;
- Septicémie.
- Dans une série de cas en chine 12/38 patients présentaient des manifestations oculaires compatibles avec une conjonctivite, y compris une hyperémie conjonctivale, une chimiose, une épiphora ou une augmentation des sécrétions. Deux patients ont eu des résultats positifs de PCR sur les écouvillons conjonctivaux. (15)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I.11 Diagnostique

I.11.1 Etape pré-analytique

Selon les recommandations de l'OMS, le traitement des échantillons microbiens de patients suspects de COVID-19 peut être effectué dans un laboratoire de niveau de biosécurité 2, et la culture du virus doit être effectuée dans un laboratoire de niveau de biosécurité 3. (2)

I.11.1.1 Prélèvement

- Écouvillon nasopharyngé.
- Prélèvement sanguin.
- Prélèvement des voies respiratoires inférieures (expectoration, LBA). (2)

I.11.1.2 Acheminement

Les cliniciens doivent informer les laboratoires de toute suspicion d'infection au COVID-19. Les échantillons respiratoires ont été livrés au laboratoire par un transporteur utilisant un triple emballage (tube, récipient rigide à vis, récipient biologique rigide UN 3373) en emballage de type B (norme UN 3373). (2)



Figure 4: conditionnement de catégorie B(16)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I.11.2 Étape analytique

I.11.2.1 RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé (Reverse Transcriptase PCR) :

- **Définition**

C'est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique in vitro qui analyse la présence du virus sur un écouvillon nasopharyngé et quantifier la charge virale et permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connu à partir d'une faible quantité de ces derniers. (20)

- **Préparation de l'échantillon**

À l'arrivée des spécimens au laboratoire, les chercheurs ont recours à des trousse de purification commerciales pour en extraire de l'ARN et le débarrasser de certaines substances, notamment les protéines et les graisses, et extraire uniquement l'ARN qu'il contient .L'ARN est ensuite ajouté à un mélange réactionnel contenant tous les ingrédients requis pour exécuter le test de diagnostic, également appelé « RT-PCR en une étape ». Ce mélange se compose d'ADN-polymérase, de transcriptase inverse, de blocs d'ADN complémentaires de certains segments de l'ADN viral transcrit. Si le virus est présent dans l'échantillon, ces fragments s'attachent aux segments de l'ADN viral cible. Certains des fragments d'ADN ajoutés servent uniquement à construire de nouveaux brins d'ADN lors de l'amplification, tandis que les autres servent aussi au marquage des brins qui permettront de détecter le virus. Ainsi que de sondes et d'amorces fluorophores spécifiques qui détectent le SARS-CoV-2. (20)

- **Transcription inverse**

La PCR ne fonctionne que sur des matrices d'ADN. Le rôle de la transcriptase inverse au sein du mélange réactionnel est donc de convertir en ADNc tout l'ARN présent dans un échantillon donné. Cela inclut l'ARN humain, l'ARN bactérien voire l'ARN d'autres coronavirus, et l'ARN du SARS-CoV-2 le cas échéant. (20)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Étape 1 – Dénaturation/séparation

Rappelons tout d'abord que l'ADN est une structure à double brin. Cette étape consiste donc à séparer les deux brins de la molécule d'ADN. Pour cela, il convient de faire chauffer l'ADN à haute température (> 90 °C) pendant une dizaine de minutes. (20)

Étape 2 – Hybridation des amorces

L'étape suivante consiste à appairer de courts fragments d'ADN appelés amorces. Les amorces conçues sont d'une grande spécificité et se fixent à des cibles précises à l'intérieur de l'ADNc du virus à ARN SARS-CoV-2. L'hybridation des amorces requiert par ailleurs une température très basse spécifique. Sept gènes cibles communs sont généralement utilisés pour détecter la COVID-19 ; chacun de ces gènes cibles est indispensable à la réplication ou à la structure du virus (4). Parmi ces gènes cibles essentiels figurent notamment l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRP), le gène ORF1ab (cadre de lecture ouvert conservé du SARS-CoV-2), le gène S (protéine de spicule), le gène N (protéine nucléocapside) et le gène E (enveloppe ; capsid du virus). (20)

Étape 3 – Extension/élongation des amorces

L'ADN étant une structure à double brin, le mélange réactionnel comporte deux amorces, chacune d'elles spécifiquement conçue pour cibler l'un des deux brins d'ADN. Une fois fixées à leur brin d'ADN cible, les amorces indiquent à l'ADN polymérase où commencer et où terminer l'amplification du segment d'ADN. Le produit de cette étape est une copie d'ADN identique à l'ADN cible.

Répétition du cycle : La PCR en temps réel répète le cycle à plusieurs reprises pour continuer à copier les segments de l'ADN cible. À chaque cycle, la quantité double : on passe de deux copies à quatre, puis de quatre à huit et ainsi de suite. Le processus de RT-PCR comprend généralement 35 cycles, ce qui signifie qu'à la fin du processus, environ 35 milliards de nouvelles copies des segments d'ADN viral sont produites à partir de chaque brin de l'ARN viral présent dans l'échantillon. Des sondes fluorescentes se fixent spécifiquement aux cibles ADN en aval de chaque amorce. Chaque fois que l'ADN polymérase amplifie la cible ADN, cela active la sonde qui émet un signal fluorescent. Ainsi, plus le volume d'ADN cible

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

augmente, plus l'intensité de la fluorescence augmente elle aussi. Lorsque cette quantité dépasse un certain seuil, la présence du virus est confirmée. Le nombre de cycles nécessaires pour atteindre ce seuil permet également aux scientifiques d'estimer la gravité de l'infection : plus le seuil est atteint rapidement, plus l'infection est grave.

La technique de RT-PCR en temps réel, hautement sensible et spécialisée, permet d'établir un diagnostic fiable en seulement trois heures, bien que les laboratoires mettent six à huit heures en moyenne. Elle est beaucoup plus rapide que les autres méthodes d'isolement de virus disponibles et présente un risque plus faible de contamination ou d'erreur puisque toutes les étapes peuvent être réalisées dans un tube fermé. De toutes les techniques disponibles, elle reste la plus précise pour le dépistage du virus de la COVID-19. **(18)**

Le Lancet ,avril 2020 il est en effet bien connu que l'ARN viral peut être détecté longtemps après la disparition du virus infectieux .**(18)**

Un test PCR positif pas synonyme de contagiosité. Cet article Annale of internal médecine 13 mai 2020 , montre que le taux de faux négatifs au RT- PCR est de 38 % au premier jour des symptômes et de 20 % au troisième jour , le virus étant présent dans le nez les premiers jours , il est ensuite détecté dans les voies aériennes intra –pulmonaire , expliquant la négativité des tests nasopharyngé après quelques jours .**(18)**

Dans cette étude Lancet , 1 er aout 2020 le délai entre l'apparition des symptômes et le dévoilement des résultats d'un test RT –PCR doit être inférieur à un jour pour contribuer à la limitation de l'épidémie , en effet la stratégie d'identification des cas contacts est inutile si elle est réalisé plus de 3 jours après l'apparition des symptômes.**(18)**

Selon l'académie national de médecine rappelle dans ce communiqué que le prélèvement nasopharyngé n'est pas sans risque lorsqu'il est réalisé par un non professionnel de santé ; les brèches méningées et la méningite sont des complications possibles si l'écouvillon n'est pas introduit correctement , au contraire le test peut être négatif si l'écouvillon est trop superficiellement et incomplètement introduit .**(2)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Comment faire un prélèvement à visée diagnostique au niveau nasopharyngé ?

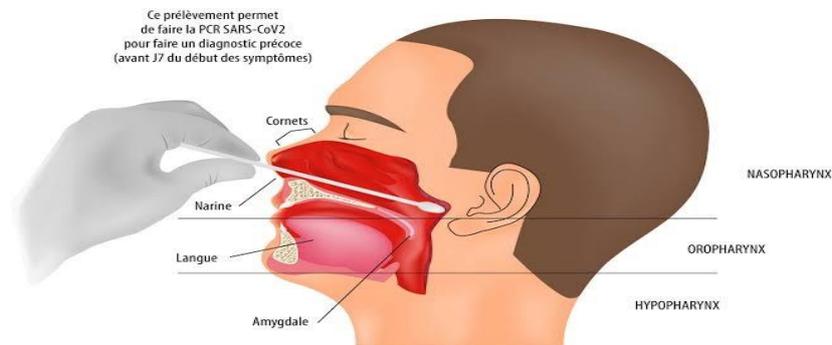


Figure 5: Prélèvement naso-pharyngée(22)

I.11.2.2 RT-PCR sur un échantillon salivaire

Compte tenu de son efficacité en termes de sensibilité et de spécificité, la détection du génome viral du SARS-COV-2 sur prélèvement nasopharyngé reste le test de référence pour le diagnostic et le dépistage de l'infection par le SARS-COV-2.

Le prélèvement salivaire est un peu moins sensible que le prélèvement nasopharyngé pour détecter le virus chez les personnes symptomatiques. (22)



Figure 6:prélèvement salivaire(24)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I.11.2.3 Test antigénique

La vitesse de détection est rapide (15-30 minutes), le coût est faible, aucun équipement spécial n'est requis et la sensibilité est inférieure à celle de la détection RT-PCR, qui peut détecter l'antigène du virus SARS-COV2 dans des échantillons nasopharyngé.

La détection des antigènes est basée sur le principe de l'immunochromatographie, utilisant des anticorps dirigés contre un antigène viral (généralement N). Ces tests antigéniques permettent la mise en œuvre immédiate de mesures d'isolement et de recherche des contacts.

Le test d'antigène n'est pas disponible pour les contacts. Ils doivent faire effectuer le test RT-PCR dans les délais recommandés.

Dans le cas de :

- ✓ Test antigénique négatif : Les gestes barrières doivent continuer à être strictement respectés et un test de confirmation est requis si des symptômes compatibles avec le COVID-19 sont présents.
- ✓ Test antigénique positif : Le patient doit s'isoler immédiatement et suivre les conseils de santé.(25)

I.11.2.4 Test sérologique sur prélèvement sanguin

Méthode rapide pour déterminer la présence d'anticorps spécifiques du SRAS-COV2 (IgG et IgM) dans le sang ou le plasma humain (pas un test de dépistage COVID, ni un substitut à la RT-PCR).

Les tests sérologiques ne sont pas utiles pour diagnostiquer l'infection, et que la plupart des patients atteints du SRAS-Cov2 ne commencent pas à produire des anticorps pendant au moins 11 à 12 jours après l'apparition des symptômes.

Les tests sérologiques ne sont pas associés aux indications suivantes :

- Diagnostic initial des patients symptomatiques avec examen clinique et RT-PCR dans la première semaine après le début des symptômes, avec ou sans signes sévères, et cohérents,
- Tester les contacts des patients confirmés ou suspects,

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- Suivi des patients COVID-19 entrée ou sortie hospitalière,
- Dépistage chez les patients à risque de forme grave de COVID-19. (25)

I.11.2.5 Les tests rapides

Le test rapide est basé sur le principe de l'immunochromatographie à flux latéral et est disponible sous forme de cassette, et est basé sur l'utilisation des forces capillaires et de la liaison spécifique pour séparer les composants d'un mélange à travers un milieu et passer rapidement d'un anticorps à son antigène.



Figure 7: test sérologique rapide (26)

- **Stratégie de double test**

En théorie, la RT-PCR et les tests sérologiques pourraient être complémentaires. En effet un patient asymptomatique avec test sérologique positif peut être porteur et transmettre le virus (comme les patients en fin d'infection asymptomatique). Le test RT-PCR indiquera si le patient immunisé est porteur du virus. (5)

I.11.3 Test radiologique

I.11.3.1 TDM sans injection systémique

La coupe fine est l'examen de référence : images bilatérales en verre dépoli, principalement autour des lobes inférieurs, avec éventuellement pleurésie et adénopathie.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Ce test convient aux patients confirmés Ce test est indiqué chez les patients présentant des signes initiaux ou secondaires suspects ou confirmés de gravité clinique (dyspnée, dénaturation, etc.) nécessitant une hospitalisation, mais n'est pas utilisé pour le dépistage chez les patients sans signes sévères et sans comorbidité Indication de l'objet de l'investigation. (17)

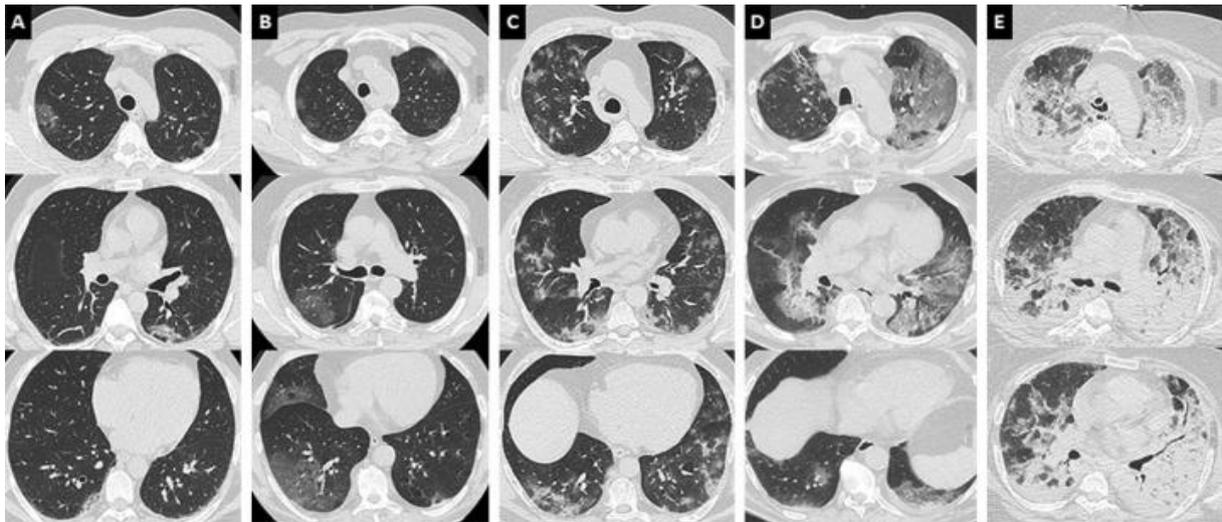


Figure 8: différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19 (18)

L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain, peut être classée comme minimale < 10 % (A), modérée 10-25 % (B), étendue 25-50 % (C), sévère 50-75 % (D) ou critique > 75 % (E). Une atteinte diffuse et des condensations déclinées font évoquer un syndrome de détresse respiratoire aigu (E). (18)

I.11.3.2 RX de thorax

S'exécute de manière moins sensible par défaut et n'est utile que lorsque des anomalies sont affichées. (5)

I.11.3.3 Échographie pulmonaire

Il semble y avoir intérêt à dépister les patients suspects de SAU (Service d'Accueil des Urgences.) : condensation pulmonairesub-pleural, notamment dans la partie postéro-inférieure des poumons, des larges lignes B, et parfois un épaissement pleural irrégulier. (5)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

I.11.4 Test biologique

L'apparition des symptômes cliniques s'accompagne d'interférences avec les bilans biologiques :

- L'hémogramme complet a montré une augmentation des neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Les diminutions de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares.

- Augmentation de la CRP atteignant des valeurs élevées (150 mg/L) dans 60,7 % à 85,6 % des cas.

- Le bilan biochimique a montré une hypo albuminémie, une hyperferritinémie, une élévation des transaminases, une élévation de la bilirubine et de la LDH, et des réserves alcalines dans 25% des cas.

- Le bilan biochimique a montré une hypo albuminémie, une hyperferritinémie, une élévation des transaminases, une élévation de la bilirubine et de la LDH, et une élévation des réserves alcalines dans 25 % des cas.

- Lors de l'évaluation critique, la TP a diminué par rapport à la TP (94 %) et les D-dimères ont augmenté (23,3 % - 46,4 %), incitant les cliniciens à envisager une coagulopathie associée à des formes graves de mortalité élevée.

- 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques ont utilisé la tropine.

- La fonction rénale était généralement préservée (l'insuffisance rénale aiguë n'est survenue que chez 4,5 % des patients).

- L'hyper urémie est associée à un mauvais pronostic.

- Les facteurs inflammatoires sont également élevés, indiquant le statut immunitaire du patient : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). (5)

I.12 Précaution et prévention

L'Organisation mondiale de la santé recommande de :

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- Se laver les mains à l'eau et au savon et de les séparer avec du gel à la maison ou solution hydro alcoolique efficace (ayant une teneur en éthanol, propan1ol ou propan2ol exprimé en volume, d'au moins 60%),
- Eviter de se toucher le visage,
- Tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir à usage unique,
- Aérer les pièces le plus souvent possible,
- Respecter une distance d'au moins un mètre avec les autres,
- Porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de 1 mètre ne peut pas être respectée,
- Limiter au maximum ses contacts sociaux,
- Saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades,
- Utiliser les outils numériques.(5)

I.13 Prise en charge thérapeutique du COVID

I.13.1 Prise en charge du COVID-19 en Algérie (97)

A- Cas bénins:

Si niveau d'alerte épidémique II (97)

- **Structures de prise en charge :** Les patients sont hospitalisés dans les services d'infectiologie, de pneumologie, de médecine interne ou de structure dédiée.
- **Conduite à tenir**
 - Traitement symptomatique : antipyrétiques, antalgiques, type paracétamol (Ne pas prescrire d'anti-inflammatoire non stéroïdien).
 - Prise en charge des co-morbidités éventuelles.
 - Surveillance toutes les 8 heures : température, fréquences cardiaque et respiratoire, mesure de la PA et de la SpO2.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Si niveau épidémique III (97)

- Les patients sont aussi pris en charge en milieu hospitalier.

B- Cas modérés

➤ **Structures de prise en charge** : Quel que soit le niveau, les patients sont hospitalisés dans les services d'infectiologie, de pneumologie, de médecine interne ou autres si nécessaire.

➤ **Conduite à tenir**

1-Oxygénothérapie : 2 à 6 litres/minute ;

2- Apports hydro électrolytiques ;

3-Antibiothérapie adaptée en cas de coïnfection ; 4- Traitement spécifique :

Pour tous les patients présentant une forme modérée, une forme avec pneumonie et/ou une forme sévère suspecte d'une infection Covid-19 ne nécessitant pas l'admission en réanimation, il sera prescrit, en l'absence de contre-indications et sous surveillance médicale.

C- Cas sévères

Critères d'admission en réanimation

L'utilisation de critères simples de gravité permet d'identifier rapidement les patients justifiant d'une admission en réanimation. Les experts utilisent actuellement les critères, tels que définis par l'American Thoracic society.

Deux types de critères :

– Critères majeurs

Patient nécessitant le recours à la ventilation mécanique et/ou présentant un état de choc septique.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

– Critères mineurs

- Hypotension artérielle avec PAS \leq 90mmHg ;
- Atteinte multi lobaire à la radiographie pulmonaire ;
- Et/ou hypoxémie avec un rapport PaO₂/FIO₂ < 250 mm Hg

La présence d'un critère majeur ou de 2 critères mineurs justifie l'admission en réanimation.

Les patients concernés sont ceux présentant une insuffisance respiratoire aigüe d'installation rapide inexpliquée, avec ou sans notion de contagé ou des patients déjà hospitalisés et dont l'hypoxémie n'est pas corrigée par l'oxygénothérapie.

Traitement symptomatique (97)

a) Oxygénothérapie

Objectif : Obtenir une saturation en oxygène supérieure ou égale à 92%.

Les modes d'administration de l'O₂ varient en fonction des débits administrés :

- Lunettes à oxygène : débit entre 0,5 à 5l/min ;
- Masque à oxygène : débit entre 5à8 l/min ;
- Masque à oxygène avec réserve au-dessus de 8l/min (uniquement en l'absence de respirateur)

b) Ventilation mécanique: Si non amélioration après 1 à 2h

Objectifs : Ventilation protectrice

- Corriger suffisamment les échanges gazeux.
- Optimiser le recrutement alvéolaire.
- Minimiser le risque baro-volotraumatique.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

– Limiter le risque de transmission du virus au personnel et aux autres patients.

Intubation

- Intubation en séquence rapide sous vidéo laryngoscopie (si disponible) ;
- Protection maximale contre la projection de gouttelettes ; - Aspiration utilisant les systèmes clos.

Mode ventilatoire

- Ventilation assistée-contrôlée en volume ;
- Débit inspiratoire constant (rectangulaire) ;
- Débit inspiratoire réglé entre 50 et 60 L/mn ; - Pause télé-inspiratoire de 0,2 à 0,3s ; - Pression de plateau < 30 cm de H₂O.

Volume courant (VC) : VC = 6 ml/kg de poids idéal :

- Poids idéal Femmes : = 45,5 + 0,91 (taille en cm - 152,4) ;

- Poids idéal Hommes : = 50 + 0,91 (taille en cm - 152,4).

Fréquence respiratoire (FR)

- FR = 20 à 30 cycles /mn ;
- Réglée pour un pH sanguin compris entre 7,30 et 7,45.

Pression Expiratoire Positive (PEP)

Débuter par 8 à 10 cmH₂O puis augmenter la PEP par paliers de 2 cmH₂O toutes les 5 mn jusqu'à l'obtention d'une pression de plateau comprise entre 28 et 30 cm H₂O, sans dépasser une PEP totale (PEP + PEP intrinsèque) de 20 cm de H₂O.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

FiO2

- FiO2 =30 à 100 %.

Adaptée pour obtenir une SpO2 entre 88 et 92 % et/ou une PaO2 entre 55 et 80 mm d'Hg.

Sédation – Curarisation

- Sédation profonde et curarisation initiale sont recommandées dans les formes sévères pendant les 48 premières heures ;
- Ensuite, sédation adaptée pour obtenir une bonne adaptation du patient au ventilateur.

Manœuvres de recrutement (97)

- En cas de désaturation profonde (après déconnexion) ;
- Augmentation transitoire du niveau des PEP dépasser une pression de plateau de 40 cm de H2O.

Décubitus ventral (DV) (97)

- Positionnement du patient en décubitus ventral pendant 6 à 18 heures/24 heures ;
- Évaluation de l'efficacité : PaO2 après une heure et 04 heures de DV ;
- Prévention des lésions de pression par les changements de position de la tête et des bras toutes les heures ;
- Sécurisation de la sonde trachéale et des cathéters lors des changements de position.

ECMO (extracorporelle membrane oxygénation (97)

Recours à l'ECMO en cas d'échec de la ventilation mécanique dans les centres où les équipements sont disponibles.

Si Fio2 < a 90% et indice d'oxygénation < a 80mm hg pendant plus de 3 h et Pplat s> 35 mmhg.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Traitement associé (97)

- Remplissage vasculaire adapté
- Vasopresseurs : Noradrénaline, Adrénaline, Dobutamine
- Pas d'antibiotique à large spectre
- Antibiothérapie systématique dans le cas de SDRA ou s'il existe des foyers de condensation alvéolaire. On prescrira une céphalosporine de 3^e génération associée à une quinolone ;
- Prévention et traitement des complications.

Traitement spécifique (97)

Pour tous les patients présentant une forme modérée, une forme avec pneumonie et/ou une forme sévère suspecte d'une infection Covid-19 : il sera prescrit, en l'absence de contre-indications et sous surveillance médicale.

I.13.2 Prise en charge du COVID-19 en France

- **Oxygénation et ventilation (18)**
 - Prise en charge d'une hypoxémie persistante post COVID-19 grave hospitalisée : $SPO_2 < 92\%$ en air ambiant au repos ou à l'effort et $SPO_2 > 92\%$ avec $O_2 < 3l/mn$: O_2 au débit titré en hospitalisation avec un cible de SPO_2 entre 92% et 96%.
 - Prise en charge de l'insuffisance respiratoire aigüe due à une pneumopathie grave à SARS-COV2 : $SPO_2 < 92\%$: commencer à 1l/mn, et titrer avec plus ou moins 1l/mn selon l'évolution de la SPO_2 jusqu'à atteindre un SPO_2 entre 92% et 96%.**(18)**
- **Anti coagulation**
 - Systématique pour toute personne hospitalisée :
 - ✓ IMC inf 30 Kg/m² et débit d'O₂ inf 6L/min : enoxaparine (lovenox) 0.4 ml/ j SC en une injection
 - ✓ IMC sup 30 Kg/m² ou facteur de risque thrombotique ou cancer actif ou fibrinogène sup ou égale 6 g/L ou D-dimères sup ou égale 3000ng/L : enoxaparine (lovenox) 0.4 ml/12 h . si le poids sup à 120Kg : enoxaparine 0.6 ml/12 h. Si

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

clairance de la créatinine inf à 30mL/min Calciparine 200 UI/24 h en deux injections SC.

- Patients avec traitements AVK (Anti Vitamine K) ou ADO (Anti Coagulant Oral) au long cours :
 - ✓ Relais par HBPM (Héparine de bas poids moléculaire) ou HNF (Héparine non fractionnée) à dose curative standard.
 - ✓ HBPM: lovenox 004 mL*2/j SC.(18)
- **Antibiothérapie**
- Si présence de critères de gravité avec suspicion de surinfection :
 - ✓ Débit O₂ inf à 2 L/min, pas de détresse : amoxicilline –acide clavulanique (Augmentin) 1g*3/j, si allergie pristinamycine (Pyostacine) 1g*3/j.
 - ✓ Débit O₂ sup ou égale 3 L/min ou PaO₂ inf 70mmhg ou signes de détresse respiratoire : ceftriaxone (Rocéphine) 1g IVD(intraveineuse directe) /j et (Spiramycine) 3M UI *3/j.(18)
- **Corticothérapie**
- Réservé au patients oxygénorequérant (sup à 3 L/min) : dexaméthasone 6 mg/j IVL pendant 10 j .
- Une cure unique d'ivermectine 200 µg/Kg en dose unique (1 cp pour 15 Kg).(18)
- **Hémodynamique**
 - Remplissage modéré : 1000ml de sérum physiologique sur 1 heure.
 - Si l'échec : noradrénaline 1 mg /h IVSE(Intraveineuse à la Seringue Electrique) augmenter par palier de 1mg/h si instabilité hémodynamique persistante.(18)

CHAPITRE II
Vaccin anti COVID-19

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

II. CHAPITRE II : Vaccin anti COVID-19

II.1 Généralité sur les vaccins

II.1.1 Définition

Un vaccin selon la définition de l'OMS est une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps.(103)

II.1.2 Type des vaccins

- **Vaccins inactivés (104)**

Les vaccins inactivés utilisent la version tuée du germe qui cause une maladie.

Ils ont été inactivés par la chaleur, les radiations et les produits chimiques.

Les vaccins inactivés n'offrent généralement pas une immunité (protection) aussi que les vaccins vivants .vous aurez donc peut-être besoin de plusieurs doses au fil du temps (injections de rappel) afin d'obtenir une immunité continue contre les maladies.

- **Vaccins vivants atténués (104)**

Les vaccins vivants utilisent une forme affaiblie ou atténuée du germe qui cause une maladie.

Ces vaccins provoquent des réponses immunologiques fortes et durable.une ou deux doses seulement de la plupart des vaccins vivants peuvent vous offrir une protection à vie contre un germe et la maladie qu'il provoque.

- **Vaccins à ARN messenger ARNm (104)**

Les vaccins à ARNm fabriquent des protéines afin de déclencher une réponse immunitaire. Les vaccins à ARNm présentent plusieurs avantages par rapport aux autres types de vaccins, notamment des délais de fabrication plus courts et, comme ils ne contiennent pas de virus vivant, aucun risque de provoquer une maladie chez la personne vaccinée.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Vaccins sous-unitaires, recombinants, polysaccharidiques et conjugués (104)**

Les vaccins à sous-unités, recombinants, polysaccharides et conjugués utilisent des fragments spécifiques du germe, comme sa protéine, son sucre ou sa capside (une enveloppe autour du germe).

Parce que ces vaccins n'utilisent que des fragments spécifiques du germe, ils donnent une réponse immunitaire très forte qui cible les parties clés du germe. Ils peuvent également être utilisés sur presque toutes les personnes qui en ont besoin, y compris les personnes dont le système immunitaire est affaibli et les problèmes de santé à long terme.

Une limitation de ces vaccins est que vous pourriez avoir besoin de rappels pour obtenir une protection continue contre les maladies.

- **Vaccins toxoïdes (104)**

Les vaccins toxoïdes utilisent une toxine (produit nocif) fabriquée par le germe qui cause une maladie. Ils créent une immunité contre les parties du germe qui causent une maladie au lieu du germe lui-même. Cela signifie que la réponse immunitaire est ciblée sur la toxine au lieu du germe entier.

Comme certains autres types de vaccins, vous aurez peut-être besoin de doses de rappel pour obtenir une protection continue contre les maladies .

- **Vaccins vecteurs viraux (104)**

Les vaccins à vecteur viral utilisent une version modifiée d'un virus différent comme vecteur pour fournir une protection. Plusieurs virus différents ont été utilisés comme vecteurs, notamment la grippe, le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV), le virus de la rougeole et l'adénovirus, qui provoque le rhume.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

II.2 Généralités sur les vaccins contre le COVID-19

II.2.1 Historique

La pandémie de COVID-19 qui balaie le monde bat désormais son plein. Une course pour développer et déployer un vaccin efficace et sûr a également été lancée alors que l'OMS et ses partenaires prennent des mesures contre la pandémie.

Le vaccin COMIRNATY Messenger RNA contre le COVID-19 a été approuvé par l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre des procédures d'urgence le 21 décembre 2020, de sorte que le vaccin Pfizer/Biotech est le premier vaccin validé par l'OMS depuis le début de l'épidémie. Il restera dans l'histoire comme le premier vaccin contre le nouveau coronavirus. (19)

II.2.2 Types de vaccin anti COVID-19

II.2.2.1 Vaccin Astra-Zeneca (ou VAXZEVRIX)



Figure 9: vaccin AstraZeneca (19)

Ce vaccin a été approuvé dans les États membres de l'UE (l'Union Européenne) à partir du 29 janvier 2021.

Mais ;

Le 02 février 2021, les hautes autorités sanitaires ont recommandé de limiter son utilisation aux moins de 65 ans en raison de données insuffisantes sur les personnes âgées.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Le 11 juin 2021, le comité de sécurité de l'EMA a conclu que le vaccin ne devait pas être administré aux personnes souffrant déjà du syndrome de fuite capillaire (une pression artérielle basse rare et grave, un sang épaissi et un faible taux d'albumine). (21)

Présentation

Il s'agit de flacons multi doses contenant 8 ou 10 doses de 0.5 ml par flacon.

Une dose (0.5 ml) contient : adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-Cov-2. (20)

- **Conservation**

Entre 2 à 8 C°. (25)

- **Posologie et administration**

Deux doses de 0,5 ml chacune. La deuxième dose doit être entre 4 et 12 semaines après la première dose.

Ce vaccin est mieux administré par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. (26)

- **Effets secondaires**

Très fréquent : douleur, fièvre, démangeaisons, ecchymoses et sensibilité au site d'injection, fatigue, inconfort lié à la fièvre, frissons, maux de tête, nausées, myalgie, arthralgie..

Fréquent : gonflement, érythème au site d'injection, fièvre.

Peu fréquent : étourdissements, somnolence, diminution de l'appétit, ganglions lymphatiques gonflés. (22)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

II.2.2.2 Vaccin PFIZER-BIONTECH (ou COMIRNATY)



Figure10: vaccin Pfizer-Biontech(27)

Il s'agit d'un vaccin à ARN messager qui nécessite une logistique importante pour respecter une chaîne du froid stricte.

Le vaccin a été approuvé par l'OMS en 31 décembre et en Europe le 21 décembre 2020. Il est utilisé avec Astra-Zeneca et le vaccin MODERNA. Il est développé conjointement par le laboratoire américain PFIZER et l'allemand BIONTECH.(22)

- **Présentation**

Ce médicament est fourni en flacons multi doses et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon contient 6 doses de 0,3 ml après dilution avec 1,8 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

1 dose (0,3 ml contient 30 microgrammes de vaccin à ARN messager contre le COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)

La transcription in vitro sans cellule a été utilisée pour générer de l'ARN messager simple brin coiffé en 5' à partir de la matrice d'ADN correspondante et coder la protéine virale Spike(S) du SRAS-COV-2.

COMIRNATY est utilisé pour l'immunisation active afin de prévenir le COVID-19 causé par le virus SARS-COV-2 chez les personnes de 05 ans et plus. (28)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Conservation**

Flacon congelé pendant 12 mois entre -90 C° et -60 C°.

Flacon décongelé peut être conservé jusqu'à 1 mois entre 2 et 8 C°. (29)

- **Posologie et administration**

Ce schéma posologique approuvé par Santé Canada fournit 2 doses (30 microgrammes chacune, 10 microgrammes pour les 12 ans et plus) pour les 12 ans et plus, 10 microgrammes chacun pour les enfants de 5 à 11 ans), à des intervalles de 21 jours, sur la base de preuves issues d'essais cliniques. (30)

Les produits vaccinaux actuellement disponibles ont un capuchon violet pour préparer les doses pour les personnes de 12 ans et plus, tandis que les produits vaccinaux pour les enfants de 5 à 11 ans ont un capuchon orange et une bordure d'étiquette orange pour distinguer les flacons. (30)

- **Effets secondaires**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection (80 %), la fatigue, les céphalées, la myalgie, les frissons, l'arthralgie, la fièvre, un gonflement léger ou modéré. Ces effets sont généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissent en quelques jours. (22)

II.2.2.3 Vaccin MODERNA (ou SPIKEVAX) ; vaccin à ARN messager



Figure11: vaccin Moderna (40)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Ce vaccin est autorisé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) le 6 janvier 2021.

L'OMS a accordé, vendredi 30 avril 2021 son homologation d'urgence au vaccin contre le COVID-19 de Moderna.

En Juillet 2021 : Dépôt d'un dossier de la demande d'autorisation auprès de l'Agence Européenne du Médicament pour les adolescents âgés de 12 ans et plus. (20)

- **Présentation et administration**

Il s'agit d'un flacon multi doses qui contient 10 doses de 0,5 ml, et une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messenger. (41)

- **Conservation**

A conserver :

- Congelé entre -25 et -15 C° .
- Décongelé avant utilisation : 2h30 min au réfrigérateur puis 1h à T° ambiante .(42)

- **Posologie**

En deux doses (0.5 ml chacune) après la première dose à 28 jours d'intervalle. (35)

- **Effets secondaires**

- Très fréquent : (peut affecter plus d'1 personne sur 10) ; gonflement des aisselles, maux de tête, nausées, vomissements, douleurs musculaires, douleurs et raideurs articulaires, fatigue intense, frissons et fièvre.

- Fréquent : (peut affecter jusqu'à 01 personnes sur 10) ; rougeur de l'éruption cutanée, urticaire au site d'injection.

- Peu fréquent (peut affecter 01 personne sur 100) ; démangeaison au site d'injection..

- Rare :(peut affecter 01 personne sur 1000) ; paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté d'un visage, gonflement du visage..(22)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

II.2.2.4 VACCIN SPUTNIK V (ou GAM –COVID-VAC)



Figure 12: vaccin Sputnik V (43)

Vaccin combiné à vecteur viral non répliquatif (adénovirus) pour la prévention de l'infection virale SARS-COV-2. (20)

Le vaccin SPUTNIK V du laboratoire GAMELYA en Russie utilise la protéine S (ou la protéine de pointe complète du SRAS-COVID-2, dont les gènes sont insérés dans le génome des adénovirus humains non répliquatifs de types 26 ou 5). (20)

- **Présentation et administration**

Chaque dose de vaccin SPUTNIK V contient 10^{11} particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien 5) exprimant la protéine S. (20)

- **Conservation**

Entre 2 et 8 C°. (44)

- **Posologie**

Le schéma vaccinal comporte deux doses par voie intramusculaire à 21 jours d'intervalle. Une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd26-S est administrée à J0 et une dose contenant rAd5-S est administrée à 21 jours. (20)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Effets secondaires**

Selon les études publiées dans le groupe vacciné étaient un syndrome pseudo-grippal, hyperthermie, douleurs articulaires, céphalées et réactions locales (5,4% vs 1,2% dans le groupe placebo). (22)

II.2.2.5 Vaccine SINOPHARM (BIBP-COV-2) SINOPHARM /CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL GROUP



Figure13: vaccin Sinopharm(45)

Vaccin entièrement inactivé approuvé et autorisé par l'Organisation mondiale de la santé le vendredi 7 mai 2021, le vaccin est un enregistrement d'urgence pour le vaccin contre le coronavirus produit par le groupe pharmaceutique chinois SINOPHARM à Pékin.

C'est la première fois que l'organisation autorise les vaccinations COVID-19 dérivées de laboratoires non occidentaux.

Non recommandé pour une utilisation par des personnes de moins de 18 ans. (46)

- **Présentation et administration**

IL s'agit d'une seringue pré remplie de 0.5 ml. (21)

- **Conservation**

Entre 2 C° et 8 C°. (47)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Posologie**

Deux doses en IM à 3 semaines d'intervalle (J0 à J21). (21)

- **Effets secondaires**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des douleurs au site d'injection suivies d'une fièvre légère et de courte durée ; aucun effet indésirable grave n'a été observé selon le laboratoire. (22)

II.2.2.6 Vaccin SINOVAC (CORONAVAC)



Figure14: vaccin Sinovac (48)

Ce vaccin provient du laboratoire chinois SINOVAC : Vaccin COVID-19 entier inactivé avec adjuvant hydroxyde d'aluminium. (21)

Dans un communiqué de presse, l'agence onusienne a annoncé que l'Organisation mondiale de la santé avait procédé à un enregistrement d'urgence du vaccin chinois COVID-19 SINOVAC le mardi 1er juin 2021. Elle le recommande aux personnes de 18 ans et plus. (35)

- **Présentation et administration**

Flacon de 0.5 ml administré par voie intramusculaire. (49)

- **Conservation**

Entre 2 C° et 8 C°. (49)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Posologie**

Deux doses en injection IM à 2 semaines d'intervalle (entre 2 à 4 semaines). (21)

- **Effets secondaires**

Il est courant de ressentir quelques effets insérables d'intensité légères à modérés après avoir reçu un vaccin tels qu'une fièvre, courbatures, fatigue, frissons, diarrhée, douleur au point d'injection ..(21)

II.2.2.7 Vaccin JHONSON & JHONSNSSEN) de JANSSEN

Cilag International, JHONSON



Figure15: vaccin Johnson & Johnson (49)

Le 27 février 2021, à la suite de l'avis unanime favorable de son comité d'évaluation indépendant, la FDA (Food and Drug Administration) a accordé une autorisation de mise sur le marché en urgence au vaccin à adénovirus Ad26.COV-2.S contre la COVID-19 des laboratoires Janssen. (21)

L'organisation mondiale de la santé et l'EMA ont autorisé ce vaccin le 11 mars 2021..(51)

Le vaccin COVID-19 JHONSON est constitué d'un autre virus, le virus Ad26 de la famille des adénovirus, qui a été modifié à partir d'un flacon pour contenir le gène qui produit la protéine de pointe (Spike) du SRAS-COV-2. (21)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Présentation**

Une seule injection de flacon de 2,5 ml (5 doses de 0,5 ml), généralement dans le muscle du bras. (52)

- **Conservation**

Entre 2 C° à 8 C°. (53)

- **Posologie**

Ce vaccin nécessite une dose unique. (53)

- **Effets secondaires**

- Très fréquent : (peut affecter plus de douleur au site d'injection, maux de tête, fatigue, douleurs musculaires et nausées.

- Fréquents : (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : Douleurs articulaires, fièvre, frissons et rougeur au site d'injection.

- Peu fréquent : (peut affecter 01 personnes sur 100) : éternuements, tremblements, mal de gorge, éruption cutanée, transpiration, faiblesse musculaire, douleurs dans les bras et les jambes, maux de dos et sensation de malaise.

- Rare (peut affecter r 01 sur 1000) : hypersensibilité, anaphylaxie. (30)

II.2.2.8 Vaccin NOVAVAX



Figure16: vaccin Novavax.¹(54)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Le Groupe consultatif technique pour les autorisations d'utilisation d'urgence pour les vaccins COVOVAX (NVX-COV2373) et NUVAXOXID (NVX-COV2373) COVID-19, les 17 et 20 décembre 2021, respectivement le vaccin NOVAVAX sera produit dans deux structures différentes ; en Europe, le vaccin sera fabriqué sous le nom commercial NUVAXOVID et a été approuvée par l'Agence européenne des médicaments ; en Inde, le vaccin sera fabriqué par le Sérum Institute of India sous le nom commercial COVOVAX, qui a été approuvé par le General Direction des médicaments de l'Inde. (35)

- **Présentation et administration**

Vaccin recombinant avec adjuvant MATRIX M, flacon multi dose, 10 doses de 0,5 ml, injection intramusculaire. (20)

- **Posologie**

Le SAGE recommande l'injection de 2 doses (de 0.5 ml) du vaccin NOVAVAX, administrées en respectant un intervalle de 3 à 4 semaines. (35)

- **Conservation**

Flacon non ouvert : entre 2 à 8 C° à l'abri de la lumière

Flacon entamé : 6 heures entre 2 à 8 C°. (20)

- **Effets secondaires**

Après la vaccination, des effets secondaires temporaires surviennent généralement :

- Symptômes au site d'injection : douleur, rougeur, enflure ...
- Symptômes plus généraux : tremblements, fatigue, douleurs articulaires, maux de tête, fièvre, douleurs musculaires, nausées, vomissements.
- Symptômes rares : urticaire, gonflement ((lèvres, visage, langue, voies respiratoires), tachycardie, perte de conscience, chute de tension artérielle. (30)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

II.2.3 Les vaccins utilisés en Algérie

La campagne de vaccination en Algérie a débuté le 30 janvier 2021 au niveau de la wilaya de Blida avec pour le premier vaccin utilisé le Spoutnik V, C'était en effet cette ville qui a été le premier épicode de la maladie dans le pays et l'une des plus touchées. La vaccination était concernée d'abord le personnel médical, les personnes âgées et les malades chroniques, A partir de 13 juin 2021 la campagne a été ouverte à toute personnes voulant se faire vacciner. Les vaccins utilisés en Algérie sont Sinovac, Sinopharm, coronovac, Spoutnik et Astra Zeneca. (55)

Jeudi 25 février 2021, l'Algérie a reçu un premier lot de 20000 doses de vaccin Sinopharm. (56)

604800 doses de vaccin Johnson & Johnson et 57600 doses de vaccin AstraZeneca sont arrivés le jeudi 26 aout 2021 via le mécanisme COVAX. (57)

L'Algérie fait partie de la COVAX, qui est un partenariat entre l'OMS, GAVI et CEPI, qui est pour but une distribution équitable des vaccins contre la COVID 19 dans le monde. (58)

Mercredi 29 septembre 2021, l'Algérie a lancé la production locale du vaccin anticovidCoronovac, en partenariat avec la firme chinoise Sinovac par l'unité de Constantine du groupe pharmaceutique SAIDAL. La technologie a joué un rôle dans le choix du vaccin chinois puisque le Coronovac est un vaccin classique avec un virus inactivé, une technologie que les Algériens connaissent et dont l'efficacité de ce vaccin est connue et prouvée.

Actuellement la production est limitée sur l'importation de bulk et sa répartition aseptique dans des flacons. (59)

En 24 juillet 2022, le totale des doses administrés en Algérie est de 15205854 doses, avec un pourcentage de 34,08 % des personnes. (98)

II.2.4 Protocole de vaccination

○ Utilisation prévue

Personnes âgées de 18 ans et plus (12 ans et plus pour Moderna et 05ans et plus pour Pfizer).

Selon l'OMS le schéma recommandé est de 02 doses (Johnson & Johnson présente 01 dose) administrées par voie intra musculaire dans le muscle deltoïde, dans ce muscle il ya beaucoup

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

de vascularisation, beaucoup de sang, et cela signifie qu'il y a une plus grande présence de cellules immunitaires, une étude a montré que le dosage dans la zone deltoïde optimise l'immunogénéité du vaccin et minimise les réactions indésirables à l'injection.

Un intervalle de 21 à 28 jours entre les doses est recommandé (04 à 08 semaines pour Pfizer et 04 à 12 semaines pour AstraZeneca). Si la seconde dose est administrée par inadvertance moins de 21 jours après la première, il n'est pas nécessaire de répéter la dose. Si l'administration de la seconde dose est retardée par inadvertance elle doit être administrée le plus rapidement possible. Il est recommandé de ne pas administrer plus de 02 doses au total à une même personne. (59)

○ **Co-administration avec d'autres vaccins**

Il convient de respecter un intervalle minimum de 14 jours entre l'administration des vaccins contre COVID-19 et celle de tout autre vaccin contre d'autres maladies. A l'exception des vaccins Moderna et Pfizer qui peuvent être administrés conjointement aux vaccins antigrippaux inactivés, lorsque ses deux vaccins sont administrés au cours de la même consultation, chacun doit être injecté dans un bras différent. (59)

○ **Vaccination de populations particulières**

● **Personnes âgées**

Selon l'OMS le risque de COVID-19 sévère et de décès augmente fortement avec l'âge, les études de l'efficacité vaccinale ont mis en évidence un haut degré d'efficacité et un bon profil d'innocuité dans cette tranche d'âge. La vaccination est donc recommandée pour les personnes âgées sans limiter l'âge supérieur. (59)

● **Personnes présentant des comorbidités**

Selon l'OMS la vaccination est recommandée pour les personnes atteintes de comorbidité identifiées comme augmentant le risque de COVID-19 sévère, les essais cliniques de phase III ont montré la sécurité et l'efficacité des vaccins pour cette catégorie, les comorbidités étudiées comprenaient les maladies pulmonaires chroniques, les cardiopathies significatives, l'obésité sévère, le diabète, les affections hépatiques et le VIH. (59)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Les femmes enceintes**

L'OMS recommande de n'utiliser le vaccin que si les bénéfices de la vaccination l'emportent sur les risques potentiels. Pour aider les femmes enceintes à évaluer le rapport bénéfice-risque, il convient de leur fournir des informations sur les risques de la COVID-19 pendant la grossesse, sur les avantages probables de la vaccination et sur le caractère limité des données d'innocuité actuellement disponible. (59)

- **Les femmes allaitantes**

L'OMS recommande l'administration des vaccins au même titre que les autres adultes, et de ne pas interrompre l'allaitement en raison de la vaccination. (59)

- **Personnes précédemment infectées par le SARS-CoV-2**

Selon l'OMS le vaccin est sans danger chez les personnes précédemment infectées par le SARS-CoV-2, les données disponibles montrent que, dans les 06 mois suivant une primo-infection d'origine naturelle, la réinfection symptomatique est rare, les personnes peuvent donc choisir de reporter leur vaccination jusqu'à la fin de cette période de 06 mois. Cependant, des données récentes indiquent que la réinfection symptomatique peut survenir dans des contextes où circulent des variants, il est souhaitable de procéder à la vaccination dans un délai plus rapide après l'infection, par exemple dans les 90 jours, et de n'utiliser dans ce cas, qu'une seule dose de vaccin (selon HAS).

Les personnes qui ont reçu une première dose de vaccin et qui présentant une infection par le SARS-CoV-2 dans les jours qui suivent cette première vaccination ne doivent pas recevoir la seconde dose dans les délais habituels, mais dans un délai de 3à6 mois après l'infection. (59)

- **Dose de rappel (99)**

L'administration d'une dose supplémentaire a pour objectif de stimuler la mémoire immunitaire. A ce titre, une campagne de rappels de vaccination anti-Covid-19 est en cours auprès de certaines populations prioritaires particulièrement vulnérables.

- La dose de rappel est réalisée à partir de cinq mois après la dernière dose.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- Elle est réalisée avec un vaccin ARNm : les vaccins Comirnaty de Pfizer ou Spikevax de Moderna sont interchangeables.
- Les personnes sévèrement immunodéprimées : le rappel est réalisé dans un délai minimal de 3 mois, dès lors qu'il est jugé par l'équipe médicale que la dose de rappel permettrait d'améliorer la réponse immunitaire.
- Les personnes ayant reçu le vaccin Covid-19 Janssen : le rappel est réalisé dans un délai minimal de 4 semaines suite à l'injection unique de vaccin Janssen.

II.2.5 Méthode de vaccination

➤ Lieu de vaccination

- Espace suffisant pour respecter la distanciation.
- Aération des locaux.
- Poste de lavage des mains.
- Kit de protection PCI.
- Positionnement latéral, ne pas se mettre face au patient.
- Limiter le nombre de personnes accompagnatrices.
- Nettoyage des surfaces quotidiennement.

➤ Matériels et fournitures nécessaires

- Equipement de protection : masque chirurgical pour toute personne présente dans l'unité de vaccination.
- Table d'examen, bureau.
- Thermomètre, tensiomètre et stéthoscope.

Pour la séance de vaccination :

- Vaccins mis dans une boîte isotherme garnie d'accumulateurs de froid.
- Plateaux, haricots.
- Seringues jetables.
- Compresses stériles, coton, alcool.
- Sachets poubelle et poubelle pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- Mini collecteurs (boîtes jaunes) pour les DASRI.



Figure 17: collecteur de DASRI (60)

➤ Préparation et modalités d'injection des vaccins

- Hygiène des mains,
- Les deux doses se présentent sous forme congelée. C'est une masse solide de couleur blanchâtre, après décongélation on a une solution homogène, incolore ou à la teinte jaunâtre, légèrement opalescente,
- Attendre la décongélation à température ambiante, noter l'heure.
- Utiliser dans les 30 minutes si flacon mono dose et dans les 2heures si flacon multi doses,
- Enlever la capsule en plastique puis désinfecter le bouchon en caoutchouc du flacon avec une compresse imbibée de solution antiseptique ou d'alcool à 70°C,
- Retourner délicatement plusieurs fois le flacon pour homogénéiser le mélange sans secouer,
- Prendre une seringue de 2ou 3 ml,
- L'aiguille doit être suffisamment longue pour garantir que le vaccin est injecté dans le muscle. Une aiguille de 25 à 35 mm de longueur selon corpulence,
- Prélever 0,5 ml du flacon mono ou multi doses,
- Injecter le vaccin par voie intramusculaire dans le deltoïde :

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

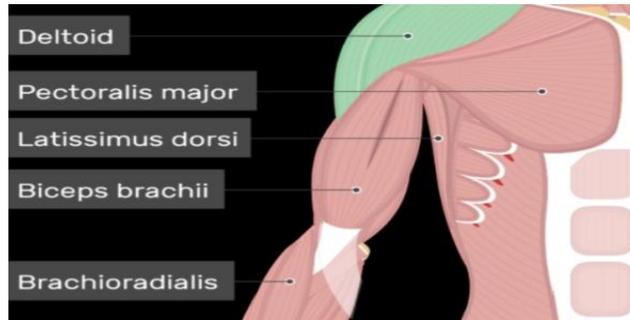


Figure 18: le muscle deltoïde (61)

- Tendre fermement la peau entre l'index et le pouce sans faire de pli cutané,
 - Enfoncez l'aiguille d'un mouvement sûr et rapide perpendiculairement (90°) au plan cutané et ne pas aspirer,
 - Injecter la dose entière de vaccin,
 - Retirer l'aiguille selon le même angle.
- Comprimer le point d'injection avec une compresse,
 - Eliminer la seringue et l'aiguille dans le collecteur jaune sans recapuchonner l'aiguille,
 - Garder sous surveillance pendant 30 minutes,
 - Programmer la 2^e injection.(62)

II.2.6 Précautions d'emploi

Traçabilité

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

Hypersensibilité et allergie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Un traitement et une surveillance médicale appropriés doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique après l'administration du vaccin. Une surveillance médicale d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncope), de l'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 toute blessure due à une perte de connaissance.

Maladie concomitante

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

Troubles de la coagulation

-Thrombose avec syndrome de thrombocytopénie : une association de thrombose et de thrombocytopénie, dans certains cas accompagnée de saignements, a été très rarement observée suite à la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen. Il s'agit de cas graves de thromboses veineuses concernant des localisations inhabituelles telles que des thromboses des sinus veineux cérébraux (TSVC), des thromboses veineuses splanchniques ainsi que des thromboses artérielles, concomitantes à une thrombocytopénie. Une issue fatale a été rapportée. Ces cas surviennent dans les trois premières semaines suivant la vaccination principalement chez des personnes âgées de moins de 60 ans.

-Les thromboses associées à une thrombocytopénie nécessitent une prise en charge médicale spécialisée. Les professionnels de santé doivent consulter les recommandations en vigueur et/ou consulter des spécialistes (par exemple, des hématologues, des spécialistes de la coagulation) pour le diagnostic et le traitement de cette pathologie.

-Thromboembolie veineuse : la thromboembolie veineuse a été très rarement observée suite à la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen. Cela doit être pris en compte pour les personnes présentant des risques accrus de thromboembolie veineuse.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

-Thrombocytopénie immunitaire : si une personne a des antécédents de thrombocytopenie immunitaire les risques de développer un faible taux de plaquettes doivent être pris en compte avant la vaccination, et une surveillance des plaquettes est recommandée après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie et/ou de thrombocytopénie. Les personnes vaccinées doivent être informées qu'elles doivent consulter immédiatement un médecin si elles développent des symptômes tels qu'un essoufflement, des douleurs thoraciques, des douleurs aux jambes, un gonflement des jambes ou des douleurs abdominales persistantes après la vaccination. En outre, toute personne présentant des symptômes neurologiques, notamment des maux de tête sévères ou persistants, des convulsions, des modifications de l'état mental ou une vision trouble après la vaccination, ou présentant des saignements spontanés, des ecchymoses cutanées (pétéchies) au-delà du site de vaccination après quelques jours, doit consulter rapidement un médecin.

-Risque de saignements lié à l'administration par voie intramusculaire : le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombocytopenie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), car un saignement ou une ecchymose peut survenir après l'administration intramusculaire chez ces personnes. (32)

II.2.7 Contre-indications

Une contre-indication est un état ou une affection qui accroît considérablement le risque d'effets secondaires graves si le vaccin est administré. Les vaccins ne devraient pas être administrés s'il existe une contre-indication.

Les contre-indications varient selon qu'il s'agit de vaccins inactivés ou de vaccins vivants atténués ;

-Anaphylaxie (ou réaction allergique immédiate grave) : suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique. Diriger la Personne vers une clinique spécialisée qui déterminera si le vaccin est à l'origine de sa réaction, afin qu'elle reçoive la vaccination la plus complète possible.

-Grossesse (pour les vaccins vivants atténués seulement) Vacciner après l'accouchement

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

-État d'immunodépression

-Antécédent d'allergie immédiate (< 1 heure) légère ou modérée (non anaphylactique) après l'administration d'un vaccin contenant du Polysorbate

-Antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine

-Antécédent de syndrome de fuite capillaire idiopathique (maladie de Clarkson)

-Syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) post- infection par SARS-CoV-2 ;

-Myocardites ou myo-péricardites associées à une infection par SARS –CoV-2.

-Déficience immunitaire congénitale (ex. : syndrome de Di George, hypogammaglobulinémie)

-Leucémie, lymphome, myélome multiple ou cancer non hématologique (Immunodépression causée par la maladie ou par le traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie)

-Agents immunodépresseurs (ex. : corticostéroïdes, agents biologiques [voir Immunodépression, Thérapies immunodépresseives])

-Déficits immunitaires acquis (ex. : infection par le VIH, sida)

-Lorsque l'état d'immunodépression est permanent (ex. : déficience immunitaire congénitale), ne pas donner de vaccins vivants atténués

-Lorsque l'état d'immunodépression est acquis (ex. : cancer, prise d'agent immunodépresseur), vacciner avant l'immunodépression :

- Au moins 14 jours avant dans le cas d'un vaccin inactivé
- Au moins 28 jours avant dans le cas d'un vaccin vivant atténué.(63)

II.2.8 Interchangeabilité entre les vaccins

Il est actuellement recommandé d'utiliser le même produit pour les deux injections. Si deux doses de vaccins anti-COVID-19 différents ont été administrées par inadvertance dans la série de primo vaccination à deux doses, une dose supplémentaire de vaccin homologue ou hétérologue n'est pas recommandée pour le moment.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Des études sont en cours sur l'interchangeabilité de ce vaccin avec d'autres plateformes vaccinales anti-COVID-19 dans la série principale ou en dose de rappel. Les données disponibles à ce jour suggèrent que les personnes qui ont reçu le vaccin à ARNm après la première dose de vaccin ChAdOx1-S [recombinant] ont produit des niveaux d'anticorps neutralisants et de réponses immunitaires à médiation cellulaire T similaires à ceux qui ont reçu deux doses du Vaccin à ARNm, et ces réponses étaient supérieures à celles observées chez les personnes ayant reçu deux doses du vaccin ChAdOx1-S [recombinant]. L'ordre dans lequel les vaccins ont été administrés avait un impact sur le niveau de la réponse immunitaire, l'association d'une première dose de vaccin à ARNm suivie d'un vaccin ChAdOx1-S [recombinant] étant moins immunogène qu'une première dose de vaccin ChAdOx1-S [recombinant] suivie d'un vaccin à ARNm.

Si l'approvisionnement de la première dose de vaccin est interrompu, une deuxième dose d'un vaccin hétérologue peut être envisagée. Ces recommandations seront mises à jour au fur et à mesure que de plus amples informations seront disponibles sur les plateformes de vaccins et l'interchangeabilité des produits. (64)

CHAPITRE III
Efficacité des vaccins
contre le COVID-19

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

III. CHAPITRE III : Efficacité des vaccins contre le COVID-19

III.1 Notions sur l'efficacité d'un vaccin

III.1.1 Efficacité d'un vaccin

Capacité d'un vaccin à prévenir la maladie dans une population. (65)

III.1.2 Efficacité potentielle, efficacité réelle

Tous les vaccins COVID-19 approuvés par l'OMS pour une utilisation d'urgence ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés pour vérifier leur qualité, leur innocuité et leur efficacité potentielle. Pour être approuvé, un vaccin doit être potentiellement efficace à au moins 50 %. Une fois approuvés, ils sont contrôlés en permanence pour garantir leur sécurité et leur efficacité réelle.

L'efficacité potentielle d'un vaccin est mesurée dans un essai clinique contrôlé basé sur le nombre de personnes qui développent un « résultat d'intérêt » (généralement la maladie) après la vaccination. Ce nombre est comparé au nombre de personnes qui ont eu le même résultat après avoir été reçu un placebo (vaccin fictif). À la fin de l'étude, on compare le nombre de personnes tombées malades dans chaque groupe pour calculer le risque relatif de tomber malade selon que l'on ait été vacciné ou non.

À partir de ces données, l'efficacité potentielle est calculée – qui permet de savoir dans quelle mesure le vaccin diminue le risque de contracter la maladie. Si l'efficacité potentielle du vaccin est élevée, le groupe vacciné aurait beaucoup moins de personnes qui sont tombées malades que dans le groupe placebo.

L'efficacité réelle d'un vaccin mesure son efficacité dans le monde réel. Les essais cliniques impliquent un large éventail de personnes – différents âges, sexes, origines ethniques, certaines avec des pathologies connues – mais elles ne peuvent être parfaitement représentatives de l'ensemble de la population.

L'efficacité potentielle observée dans les essais cliniques s'applique aux résultats spécifiques de ces essais. L'efficacité réelle est mesurée en observant la protection que le vaccin apporte à l'ensemble de la communauté. Cette efficacité dans le monde réel peut différer de ce qui est

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

mesuré dans les essais cliniques, car l'efficacité du vaccin contre une population plus large et plus diversifiée vaccinée dans des conditions réelles ne peut être prédite avec certitude.

En conclusion, l'efficacité potentielle se rapporte au comportement du vaccin dans des essais cliniques contrôlés dans des conditions idéales et l'efficacité réelles rapporte au comportement du vaccin dans la population en général. (65)

III.2 Efficacité de quelque vaccins

III.2.1 Efficacité du vaccin Moderna (mRNA-1273)

L'efficacité observée du vaccin Moderna est d'environ 94,1 % contre la COVID-19, et la protection commence 14 jours après la première dose. (35)

III.2.2 Efficacité du Vaccin d'Oxford/AstraZeneca (chAdOx1-S [recombinant])

L'efficacité du vaccin contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2 est de 76 %. Mais ce résultat est spécifique aux événements survenant à compter de 15 jours après la deuxième dose, avec un intervalle de 29 jours entre les doses. (35)

III.2.3 Efficacité du vaccin Pfizer-BioNTech (BNT162b2)

Le vaccin PfizerBioNTech contre la COVID-19 a une efficacité de 95 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2. (35)

III.2.4 Efficacité du vaccin Sinovac-CoronaVac

Un essai de phase 3 de grande ampleur mené au Brésil a montré que l'administration de deux doses à 14 jours d'intervalle permettait d'obtenir une efficacité de 51 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2, de 100 % contre les formes graves de la COVID-19 et de 100 % contre les hospitalisations, 14 jours après l'administration de la deuxième dose.(35)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

III.2.5 Efficacité du vaccin Johnson & Johnson

28 jours après l'inoculation, l'efficacité du vaccin Ad26.CoV2.S de Janssen était de 85,4 % contre la maladie grave et de 93,1 % contre les hospitalisations.

Il est ressorti des essais cliniques qu'une dose de vaccin Ad26.CO2.S de Janssen présente une efficacité de 66,9 % contre une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 modérée ou grave.(35)

III.2.6 Efficacité du vaccin COVAXIN (BBV152) de BharatBiotech

L'efficacité de ce vaccin contre la COVID-19, quelle que soit sa gravité, 14 jours ou plus après la 2^e dose, s'établit à 78 %. Son efficacité contre les formes graves est de 93 %. Chez les adultes âgés de moins de 60 ans, son efficacité est de 79 %, et chez les personnes âgées de 60 ans et plus, elle est de 68 %.(35)

III.2.7 Efficacité du vaccin Sinopharm

Un vaste essai multi pays de phase 3 a montré que deux doses, administrées à un intervalle de 21 jours, ont une efficacité de 79 % contre l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique 14 jours ou plus après la deuxième dose. L'efficacité du vaccin contre l'hospitalisation était de 79 %.(35)

III.3 Efficacité chez les populations particulières

III.3.1 Sujets âgés et comorbidité (101)

Au début de la période de circulation de la variante Delta en France (juin 2021). Les études ont été menées à partir des données du Système d'Information sur les Vaccins COVID-19 et du Système National des Données de Santé (SNDS) collectées jusqu'au 20 juillet 2021, avec une période de suivi de 5 mois :

✓ Personnes de 50 à 74 ans

Une comparaison d'un groupe de sujets vaccinés (du 1er février 2021 au 30 avril 2021) par rapport à un groupe non vacciné de 15,4 millions (7,7 millions par groupe).

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Dans cette population, les sujets vaccinés avaient :

- Prévalence plus élevée des maladies chroniques par rapport aux sujets non vaccinés (hypertension, dyslipidémie, diabète, maladie coronarienne).
- Tendances des milieux socio-économiques défavorisés.
- Antécédents peu connus d'infection à coronavirus.

En termes d'efficacité sur les formes graves et les autres observations pour l'ensemble des vaccins :

- Une réduction de 92 % du risque d'hospitalisation pour COVID-19 dans le groupe des sujets vaccinés,

- Une réduction de 86 % des décès pendant l'hospitalisation pour COVID-19 à partir de 14 jours après le programme de vaccination complet,

Les données vaccin par vaccin montrent une réduction du risque de formes graves de COVID-19 comparable, supérieur à 90 % :

93 % avec COMIRNALITY

92% avec MODERNA

94 % avec ASTRAZENECA. **(101)**

✓ Les plus de 75 ans

Une comparaison d'un groupe de sujets vaccinés (27 décembre 2020 au 30 avril 2021) par rapport à un groupe non vacciné de 7,2 millions (3,6 millions par groupe).

Deux études récentes en France 2021 du groupement d'intérêt scientifique GIS EPI PHARE montrent que les vaccins contre le COVID-19 sont efficaces à plus de 90% Forme grave de cette infection (hospitalisation ou décès) chez les personnes de plus de 50 ans (50 et 75 ans) en France.

Ils ont également suggéré que l'efficacité persistait : jusqu'à au moins 5 mois après la fin du programme de vaccination.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Parmi les personnes de 75 ans et plus, les auteurs ont apparié chronologiquement (du 27 décembre 2020 au 30 avril 2021) pour chaque bénéficiaire du même âge, sexe, région et pour tous les vaccins, les auteurs ont observé :

À partir du jour 14 après la deuxième injection, le risque d'hospitalisation et de décès par COVID-19 a été réduit de 93 %,

La persistance de cet effet était d'environ 94 % sur au moins 5 mois de suivi,

Cette efficacité persiste malgré la variante Delta (juin 2021/juillet 2021),

La persistance de cet effet était d'environ 94 % sur au moins 5 mois de suivi,

Cette efficacité persiste malgré la variante Delta (juin 2021/juillet 2021),

Chez les personnes vaccinées de plus de 50 ans, le risque de formes sévères divisé par 9 et l'efficacité se maintiennent à 5 mois :

Sur la base de ces récents rapports en provenance de France, on peut estimer que les personnes vaccinées âgées de 50 ans et plus ont neuf fois moins de risques d'être hospitalisées ou de mourir du COVID-19 que les personnes non vaccinée. **(101)**

III.3.2 Femme enceinte

Les vaccins contre le COVID-19 se sont avérés très efficaces pour prévenir les maladies graves, les hospitalisations et les décès dus au COVID-19. D'après l'expérience acquise avec d'autres vaccins utilisés pendant la grossesse, tous les vaccins COVID-19 approuvés selon le protocole EUL de l'OMS sont susceptibles d'être aussi efficaces pour les femmes enceintes que pour les autres femmes.

Les premières études sur l'efficacité vaccinale dans les pays qui ont déjà vacciné des cohortes importantes de femmes enceintes, essentiellement avec des vaccins à ARN messager, montrent une efficacité élevée chez ce groupe de femmes, similaire à celle observée chez les autres femmes. De plus, plusieurs études ont montré que les femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19 développent des anticorps présents dans le sang du cordon ombilical du bébé, suggérant que le vaccin offre une protection aux bébés plus d'être bénéfique pour la mère. **(66)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

III.3.3 Personnes vivants avec VIH

Un vaccin COVID-19 autorisé par les autorités sanitaires nationales peut réduire considérablement le risque de maladie grave et de décès. Toutes les informations indiquent qu'ils sont sans danger pour la grande majorité de la population, y compris les personnes vivant avec le VIH.

Pour les personnes vivant avec le VIH, le vaccin contre le COVID-19 Apportez les mêmes avantages à toute autre personne ou communauté qu'ils protègent que la maladie grave causée par le SRAS-COV-2, et réduisez potentiellement la propagation de ce virus.

Des données récentes suggèrent que les personnes vivant avec le VIH, quel que soit leur nombre de CD4, ont un risque accru de développer un COVID-19 grave, voire mortelle. Par conséquent, les personnes vivant avec le VIH doivent être considérées comme un groupe prioritaire dans les politiques nationales de vaccination contre la COVID-19.

Jusqu'à ce que le virus revienne à des niveaux très bas dans la population, il est recommandé de continuer à prendre des précautions contre le virus SARS-COV-2 même après la vaccination.(67)

III.4 Efficacité par rapport à la charge virale

Une collaboration entre des chercheurs du CNRS(le Centre national de la recherche scientifique) et les laboratoires Bio group (France, 14juin-30 juillet 2021) a donné lieu à l'analyse d'un grand nombre de résultats de tests PCR de détection du SARS-COV-2. La vaccination est liée à une charge virale plus faible chez les personnes qui ne présentent pas de symptômes jusqu'au jour du test, les données n'ont pas permis de détecter une différence de charge virale liée à la vaccination chez les personnes symptomatique.

Un résultat de test PCR peut-être accompagné à une valeur quantitative :

Le Ct (cycle threshold), ce résultat numérique donné par les autorités d'analyse est le reflet de la quantité du virus présent dans le prélèvement, et donc de la charge virale de Ct donnent des informations précises sur les dynamiques intra hôtes du virus. Ces données exceptionnelles permet d'étudier l'effet de la vaccination sur la charge virale des personnes infectées par le

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

SARS-COV-2 et de comparer la charge virale conférée par l'infection par le variant Delta au variant majoritaire précédent Alpha.

L'analyse des données indique que l'absence de symptômes, l'infection par le variant alpha plutôt que le Delta, et la vaccination sont associés charges virales plus faibles.

En revanche, lorsque les auteurs se sont concentré sur les résultats obtenus chez les personnes déclarant avoir des symptômes, ils n'ont pas détecté de différence statistiquement significative de charge virale entre les patients ayant un schéma vaccinal complet et les patients n'étant pas complètement vaccinés.

En conclusion, bien que les valeurs de Ct soient une approximation perfectible de la charge virale, elles sont de fait associées à la contagiosité selon plusieurs études récentes. Si les résultats confirment l'efficacité des vaccins, qui réduisent la charge virale chez les personnes infectées mais asymptomatique, ils incitent aussi à la prudence et à recommander, pour le contrôle de l'épidémie des mesures d'isolement similaire pour les personnes vaccinées symptomatiques que pour les personnes non vaccinées. **(68)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

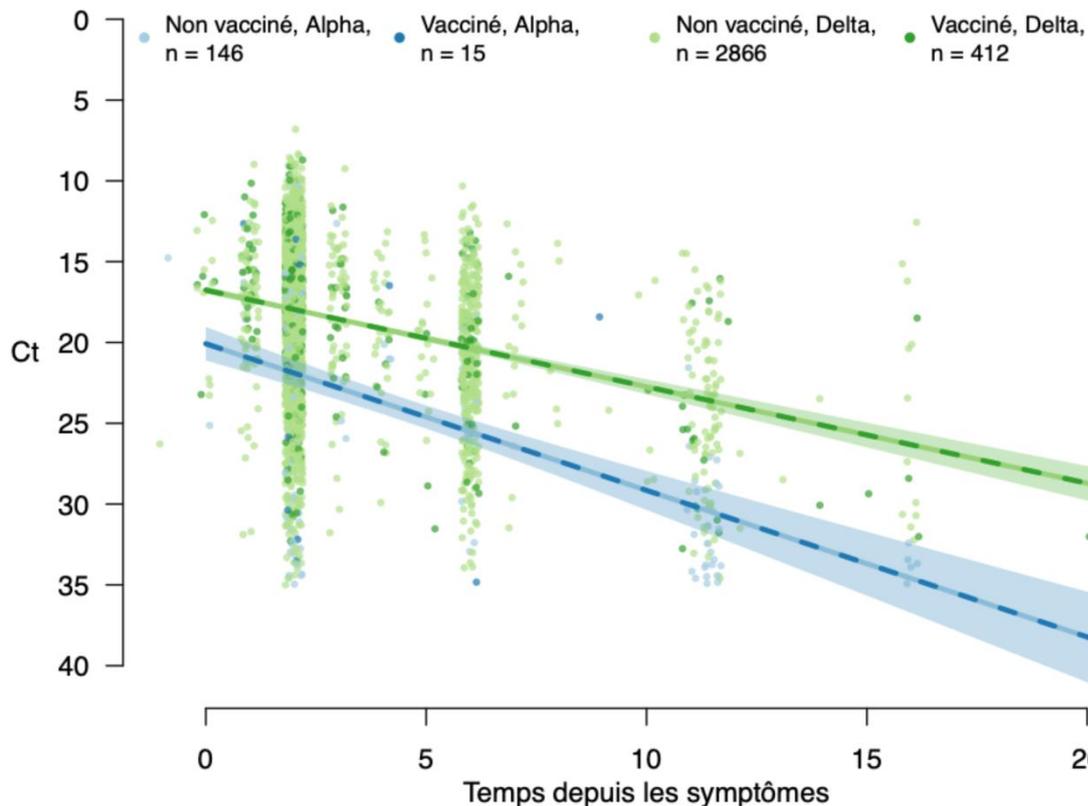


Figure 19: la vaccination contre la COVID-19 vs la charge virale (68)

La charge virale (inversement proportionnelle à la valeur de Ct) en fonction du temps après l'apparition des symptômes, chez les individus infectés par Delta (vert) ou non-Delta (bleu), et complètement vaccinés (couleur foncée) ou non complètement vaccinés (couleur claire). Les points représentent les données, et les courbes sont le modèle linéaire qui s'adapte aux données. Ce modèle ne présente pas une différence significative entre individus complètement vaccinés et non complètement vaccinés. (68)

III.5 Efficacité des vaccins sur les variants du SARS-CoV-2

Les données de protection obtenues en vie réelle, sur de larges cohortes de personnes, sont rassurantes. Plusieurs études (au Royaume-Uni, au Canada, au Qatar, en France, par exemple) confirment que ces vaccins gardent une excellente efficacité contre les formes sévères de COVID-19, quel que soit le variant à l'origine de ces infections.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Contre les formes légères à modérées de COVID-19 associées aux variants, les vaccins à ARNm (COMIRNATY et SPIKEVAX) conservent plutôt bien leur taux de protection. Seul VAXZEVRIA (AstraZeneca) semble montrer une perte significative (mais modérée) de son efficacité contre les variants Bêta, Gamma et Delta. Pour les vaccins de Janssen et Novavax, les informations en vie réelle manquent, mais les données sérologiques (et les premières données cliniques des études) semblent rassurantes. **(69)**

Pour Omicron, l'efficacité est de 50 à 75 % contre les formes symptomatiques, de 80 à 95 % contre les hospitalisations et de 85 à 99 % contre les décès dus à ce variant (la 3^{ème} dose des vaccins à ARNm). **(100)**

CHAPITRE IV

Innocuité des vaccins contre le COVID 19

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

IV. CHAPITRE IV: Innocuité des vaccins contre le COVID 19

L'innocuité est une considération primordiale dans le cas des vaccins, puisque les vaccins sont administrés à un grand nombre de personnes, dont la plupart sont en bonne santé, les organismes de réglementation n'autoriseront l'utilisation d'un vaccin que si les avantages l'emportent sur les risques potentiels en plus les surveiller pendant tout leur cycle de vie.

IV.1 Calcul du rapport bénéfice/Risque

➤ L'évaluation de la balance bénéfices risques des vaccins

Lorsqu'une personne soupçonne un effet secondaire potentiel d'un vaccin, comme Janssen ou AstraZeneca, les autorités sanitaires étudient le rapport bénéfice/risque de ces produits pour pouvoir décider de l'autoriser ou non. Mais de quoi est-il fait ?

L'Agence européenne des médicaments a approuvé mardi 21 avril 2021 le vaccin Janssen qui pourrait provoquer un cas rare de caillots sanguins graves, mais de nombreux pays comptent sur lui pour accélérer les campagnes de vaccination contre le COVID-19 ; Dans sa décision, les régulateurs européens ont fait valoir que les caillots sanguins chez certaines personnes vaccinées devraient être répertoriés comme un effet secondaire très rare du vaccin de Janssen, le rapport bénéfice-risque global restant positif.(70)

➤ L'évaluation de la balance bénéfices risques par les autorités

Tous les médicaments et vaccins doivent être étudiés avant leur mise sur le marché pour évaluer leurs éventuels effets secondaires et prendre en compte les avantages de leur utilisation. C'est-à-dire les bénéfices thérapeutiques qu'il apporte.

Ainsi, afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'un vaccin, les autorités sanitaires prendront en compte un certain nombre de facteurs :

- Effets secondaires rapportés lors des essais cliniques de pré-commercialisation,
- Effets indésirables signalés par les patients après commercialisation,
- Le contexte épidémiologique dans lequel il se déroule,
- Pression hospitalière lors de l'injection,
- Des produits similaires sont répertoriés en même temps,

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- La durée de protection obtenue,
- L'incertitude associée à ce vaccin est quelque chose que l'évaluation ignore encore.

Cependant, il ne s'agit pas de calculer les risques et les avantages, mais plutôt d'éviter subjectivement les avantages et les effets secondaires du vaccin dans le contexte du déploiement du vaccin. À cette fin, les régulateurs disposent de formulaires pré-remplis avec des documents d'orientation pour les aider à orienter leur raisonnement. (70)

IV.2 L'innocuité des vaccins contre la COVID-19 pour différents groupes

Les vaccins contre la COVID-19 ont été testés dans le cadre de vastes essais cliniques contrôlés randomisés, auxquels participent des personnes appartenant à une large tranche d'âge, aux deux sexes, à différentes ethnies, ainsi que des personnes présentant des affections connues. Les vaccins ont montré un niveau élevé d'efficacité dans toutes les populations.

Les vaccins se sont avérés sûrs et efficaces chez les sujets présentant différentes affections sous-jacentes associées à une majoration du risque de forme sévère de la maladie. Il s'agit notamment de l'hypertension artérielle, du diabète, de l'asthme, des maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales, ainsi que des infections chroniques stables et contrôlées.

Les personnes qui devraient consulter un médecin avant d'être vaccinées sont les personnes dont le système immunitaire est affaibli, les personnes âgées très fragiles, les personnes ayant des antécédents de réaction allergique sévère aux vaccins, les personnes vivant avec le VIH et les femmes enceintes ou allaitantes. (71)

IV.3 Innocuité chez la femme enceinte et allaitante

✓ Femme enceinte

Vaccin à ARNm

Les données chez les femmes enceintes vaccinées contre la Covid-19 quel que soit le terme de grossesse sont très nombreuses et rassurantes :

Pas d'augmentation du risque de malformations : les premières données concernant les femmes enceintes vaccinées au 1^{er} trimestre de la grossesse viennent d'être publiées. Aucun risque

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

malformatif n'est observé sur plus de 2000 femmes vaccinées au 1^{er} trimestre (Goldshtein I. et al, 2022),

Pas d'augmentation du risque de fausses couches,

Bonne réponse vaccinale et tolérance maternelle des vaccins à ARNm,

Après une vaccination maternelle, les anticorps spécifiques contre le SARS-Cov-2 passent le placenta. Les concentrations chez les nouveau-nés sont corrélées à celles de la mère.(72)

Vaccin à vecteur viral

Les vaccins à vecteur viral ne sont pas tératogènes ni foetotoxiques chez l'animal.

Les données concernant des grossesses exposées sont très peu nombreuses mais il n'y a pas de signal particulier à ce jour. (72)

✓ Femme allaitante

Le passage systémique de l'ARNm et du vecteur viral après une vaccination n'étant pas attendu, leur présence dans le lait ne l'est pas non plus.

Les vaccins à ARNm et à vecteur viral contre la Covid-19 sont dépourvus de pouvoir infectant. L'enfant allaité ne risque donc pas d'être infecté par le vaccin effectué à sa mère.

A ce jour, aucun événement particulier n'est retenu chez les enfants allaités d'environ 4000 femmes vaccinées par un vaccin à ARNm contre la Covid-19 en cours d'allaitement.

Au vu de ces éléments, une vaccination par vaccin à ARNm ou à vecteur viral contre la Covid-19 est possible chez une femme qui allaite. (72)

IV.4 La détermination de l'innocuité vaccinale avant la vaccination

Contrairement aux médicaments qui traitent la maladie, les vaccins préviennent la maladie chez les personnes en bonne santé. En conséquence, les vaccins nécessitent souvent plus de preuves de sécurité avant la distribution que les médicaments thérapeutiques. Le processus de développement de vaccins doit passer par une série de processus scientifiques et éthiques

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

rigoureux pour garantir l'innocuité et l'efficacité des vaccins avant qu'ils ne soient utilisés sur un grand nombre de personnes.

Premièrement, l'innocuité et l'immunogénéicité des vaccins sont évaluées dans des études précliniques utilisant des cultures tissulaires, des cultures cellulaires ou des modèles animaux, tels que des tests sur des souris, des furets ou des singes. Si les études précliniques sont couronnées de succès, des études cliniques chez l'homme sont réalisées. À chaque étape, les données des études et des essais sont analysées par un organisme gouvernemental, qui accorde l'autorisation de passer à l'étape suivante.

Les essais de phase I sont menés sur un petit groupe d'adultes pour évaluer l'innocuité du vaccin ainsi que le type et l'étendue des réponses immunitaires. Si aucune complication n'est trouvée dans la première phase, le vaccin expérimental passera à un essai de deuxième phase, qui comprend des centaines de personnes. L'objectif de la deuxième phase est de déterminer l'innocuité, l'immunogénéicité, la dose et le calendrier du vaccin. Si les résultats sont favorables, un essai de phase III plus important sur des milliers ou des dizaines de milliers de personnes sera mené pour déterminer l'efficacité et compléter une étude de sécurité plus approfondie. Ces essais sont randomisés, en double aveugle, et comparent le vaccin expérimental à un placebo (généralement une substance inerte telle qu'une solution saline). Les essais de phase III peuvent également identifier des effets secondaires qui sont trop rares pour être reconnus dans les essais de phase I ou II.

Les organismes gouvernementaux, indépendants des chercheurs menant les essais ou des fabricants de vaccins, analysent ensuite les informations sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins issues de ces essais. Des experts non gouvernementaux vérifient également les données. Le vaccin peut être administré dans le pays après un examen minutieux des données et l'approbation de l'agence. Une fois le vaccin est homologué, son innocuité continuera d'être surveillée par une surveillance active et passive afin d'identifier les effets secondaires potentiellement très rares associés au vaccin.

Le développement de vaccins contre le COVID-19 répond à ces critères même si le développement de vaccins est rapide. Certains vaccins COVID-19 sont développés à l'aide de méthodes et de technologies qui se sont avérées efficaces avec d'autres vaccins ou médicaments

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

dans le passé. D'autres utilisent les nouvelles technologies. Comme pour tous les nouveaux vaccins, l'innocuité des vaccins sera une priorité élevée. (73)

IV.5 Les effets futurs de la vaccination contre la COVID sur la fertilité et les menstruations

Les inquiétudes concernant les vaccinations et la fertilité ne sont pas nouvelles, mais il est clair qu'il n'existe pas de vaccin pour prévenir la propagation des maladies infectieuses pouvant entraîner l'infertilité. Ce mythe peut causer des problèmes majeurs. En fait, au début des années 2000, le vaccin contre la poliomyélite a été boycotté dans le nord du Nigéria, craignant que le vaccin ne soit délibérément contaminé par des substances qui causent l'infertilité féminine. Cependant, cette spéculation est complètement fautive et sans fondement.

Beaucoup de désinformations sur le vaccin COVID circulent sur les réseaux sociaux. Une étude de la recherche en ligne sur les vaccins contre la COVID et leurs effets secondaires menée par Google Trends en février 2021 démontre que les cinq termes les plus recherchés étaient des variations de « vaccin COVID », « fertilité » et « infertilité ». La désinformation sur la fertilité féminine et les vaccins COVID semble avoir augmenté en décembre 2020, lorsqu'un chercheur et médecin spécialiste des allergies et des voies respiratoires a demandé à l'Agence européenne des médicaments de mettre fin à une étude de vaccination COVID-19 en raison de problèmes de fertilité. En l'absence de données cliniques à l'appui, ils pensent que les anticorps que nous fabriquons après la vaccination COVID réagissent avec une protéine appelée syncytine-1, qui joue un rôle dans la formation du placenta. Cependant, cette spéculation est basée sur une "connexion" biologiquement impossible. La syncytine-1 est composée de 538 acides aminés, tandis que la protéine de spicule est composée de 1 273 : elles n'en ont que quatre en commun, ce qui n'est pas suffisant pour que le système immunitaire confonde une protéine avec une autre.

Cette désinformation sur la fertilité a conduit à une directive de la British Fertility Society déclarant qu'il n'y a aucune preuve ou raison théorique de croire que les vaccins altèrent la fertilité chez les hommes et les femmes. Les hommes, les femmes et les adolescents doivent être vaccinés contre le COVID-19 Parce qu'il est une maladie grave. La vaccination n'empêchera pas le don de sperme ou d'ovules ou la fécondation in vitro

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Pour les parents et les adolescents, la North American Society of Pediatric and Adolescent Gynecology insiste sur le fait que le vaccin COVID n'affectera pas la croissance ou la puberté.

Elle a également signalé que des cas isolés de changements du cycle menstruel ou irrégulier après la vaccination ou l'infection au COVID n'étaient pas inhabituels parce que l'infection, la réponse immunitaire et la fièvre provoquent des changements de cycle à court terme et spontanément résolutifs. De plus, chez les adolescentes, les variations dans les cycles est naturelle en raison de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et de l'amplitude des cycles menstruels normaux dans les années qui suivent le début des premières règles. (74)

IV.6 La détermination des effets secondaires à long terme

Tous les vaccins homologués par les organismes de réglementation nationaux, par ex le Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) et Santé Canada, sont contrôlés pour évaluer leur innocuité et leur efficacité après leur administration à la population. Au minimum, il est recommandé aux pays d'établir des systèmes de surveillance passive pour collecter les déclarations individuelles d'événements indésirables après la vaccination auprès des professionnels de la santé, des fabricants de vaccins et du grand public. Ces rapports sont rassemblés et analysés pour identifier les tendances communes qui indiquent des problèmes de sécurité des vaccins. Il est également recommandé que les pays où les conditions le permettent mettent en place des systèmes de surveillance active pour identifier les événements indésirables significatifs après la vaccination, puis comparer les pourcentages de ces événements chez les personnes vaccinées et non vaccinées pour déterminer si les événements indésirables étaient une coïncidence ou liés au vaccin.

Comme pour tous les vaccins, les systèmes de surveillance passive et active seront améliorés pour permettre l'identification rapide des événements précis d'envergure suivant la vaccination contre le COVID-19. Les organismes nationaux et internationaux de santé publique élaborent déjà des lignes directrices et des stratégies pour assurer une surveillance rigoureuse de l'innocuité post-commercialisation des vaccins contre la COVID-19. Le Comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'OMS et la Brighton Collaboration, un groupe d'experts en sécurité des vaccins et la CEPI, élaborent des lignes directrices et des définitions de cas pour surveiller la sécurité des vaccins contre la COVID-19. (74)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

IV.7 Influence des vaccins à ARNm sur l'ADN des personnes vaccinées

Il n'a pas été démontré que l'ARNm du vaccin s'intègre dans les gènes des personnes vaccinées et il se décompose en quelques semaines après la vaccination. Les vaccins à ARNm contiennent les instructions génétiques de nos cellules qui les lisent simplement et délivrent une copie de la protéine de spicule du SRAS-CoV2. Cela permet au système immunitaire naturel du corps de déclencher une réponse lorsqu'une personne vaccinée est ensuite exposée au virus. (75)

IV.8 Effet de vaccination sur les tests de détection du SARS-CoV-2

Selon l'OMS le vaccin n'affectera pas les résultats des tests d'amplification des acides nucléiques ni des tests antigéniques utilisés pour diagnostiquer une infection par le SARS-CoV-2. Il est important de noter que les tests sérologiques actuellement disponibles pour le SARS-CoV-2 mesurent les taux d'IgM et/ou IgG dirigés contre la protéine S ou la protéine N.

Les vaccins à ARNm contiennent l'ARNm qui code pour la protéine S, Ainsi un résultat positif au test de détection des IgM ou IgG dirigés contre la protéine S peut aussi bien être le signe d'une infection antérieure que d'une vaccination antérieure ; pour savoir si une personne qui a reçu un vaccin à ARNm a précédemment été infectée, il convient d'utiliser un test qui détecte spécifiquement les IgM et IgG dirigés contre la protéine N. Les vaccins à virus inactivé induisent une réponse immunologique contre la protéine S et contre la protéine N, par conséquent, un résultat positif à un test de détection d'IgM ou d'IgG dirigés contre la protéine S ou la protéine N peut indiquer soit une infection antérieure soit une vaccination antérieure, donc, il n'est pas recommandé d'utiliser les tests sérologiques pour évaluer l'immunité contre la COVID-19 après la vaccination avec un vaccin à virus inactivé.(76)

Chapitre V :
Fabrication et contrôle
qualité des vaccins
contre la COVID-19

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Chapitre V : Fabrication et contrôle qualité des vaccins contre la COVID-19

V.1 Étapes de fabrication d'un vaccin

L'élaboration d'un vaccin se décompose en deux parties : la fabrication de la substance active, suivie de la production pharmaceutique

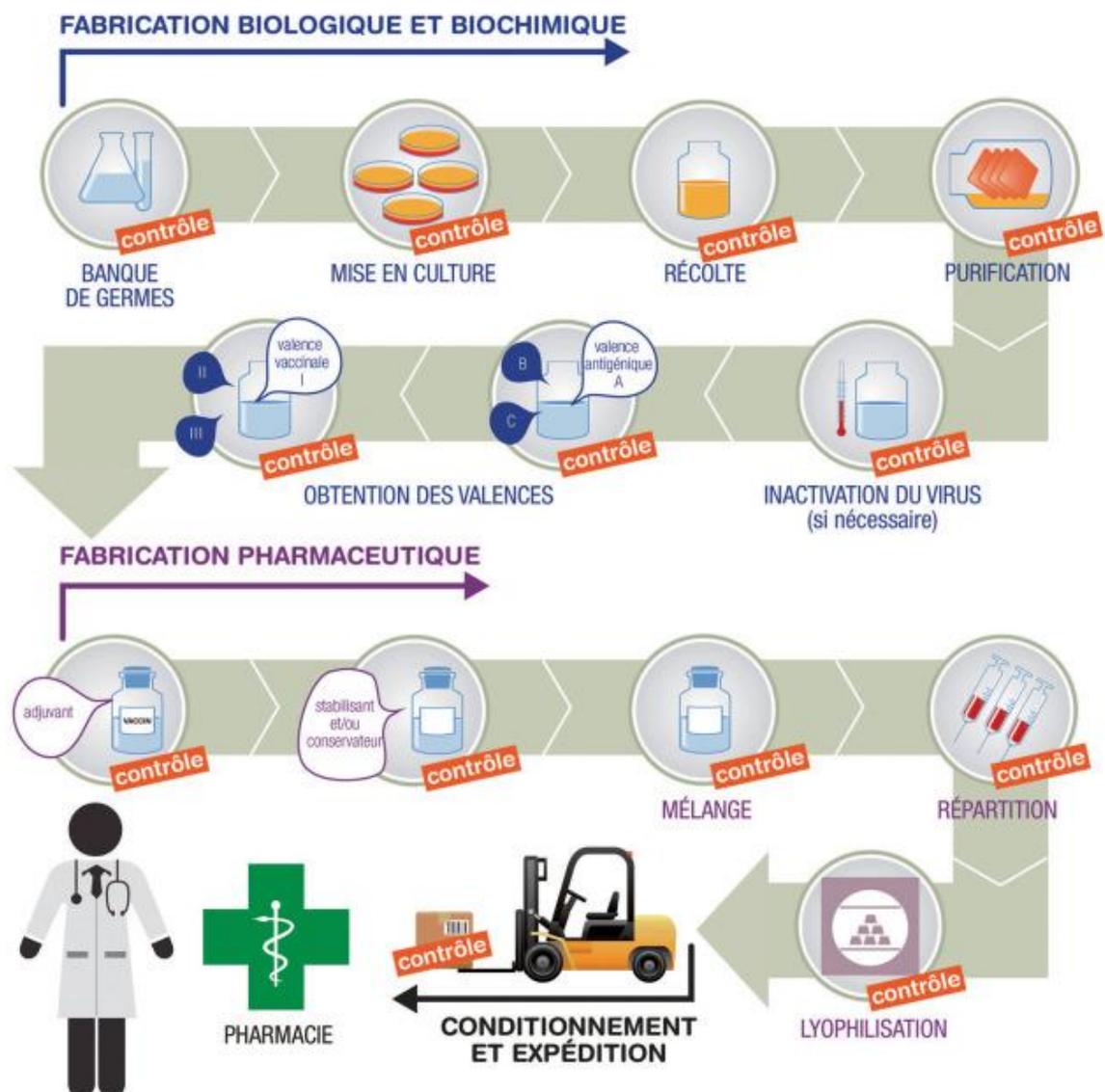


Figure20: les étapes de la fabrication d'un vaccin(77)

L'objectif est de produire un antigène (Ag) capable de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire. Cet Ag, qui provient du germe à l'origine de la maladie, peut être

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

vivant et atténué, ou inactivé. Certains vaccins, produits par génie génétique à partir d'une cellule animale ou d'une levure, sont appelés vaccins recombinants . (77)

V.1.1 La production biologique et biochimique

La production de la substance active est réalisée dans sa majeure partie en milieu stérile pour éviter toute contamination. (77)

V.1.1.1 La constitution d'une banque de germes

C'est le point de départ du processus. Cette banque regroupe principalement des virus, à partir desquels les Ag seront développés. Les germes doivent être bien caractérisés et ne pas présenter de mutation. De plus, ils doivent conserver des propriétés constantes pour produire des vaccins de qualité et des lots reproductibles. (77)

V.1.1.2 La mise en culture et l'amplification

Sont spécifiques selon qu'il s'agit de bactéries ou de virus ,dans celui des virus, ce sont des cellules animales infectées qui doivent être mises en culture. En effet, les virus ne sont pas capables de se multiplier de façon autonome. Des contrôles devront donc être réalisés sur ces cellules animales (qualité, stérilité, absence de contamination, etc.). (77)

V.1.1.3 La récolte

Consiste en l'extraction de l'Ag qui a été produit à partir du milieu de culture. (77)

V.1.1.4 Phase de purification et de concentration

Les impuretés sont éliminées et la substance est concentrée grâce à des processus physiques, comme la centrifugation. (77)

V.1.1.5 L'inactivation

A pour objectif de supprimer, si nécessaire, la pathogénicité tout en conservant les propriétés immunologiques. Ce procédé fait appel à la chaleur ou à des agents chimiques, comme le formaldéhyde. (77)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

V.1.1.6 L'assemblage des valences

Qui correspondent au nombre de souches microbiennes présentes dans un même vaccin (appelé vaccin combiné), les Ag sont rassemblés en un seul composant. (77)

V.1.1.7 Les vaccins à ARN messenger

Avec les vaccins à acide ribonucléique (ARN messenger), l'antigène protéique est produit, à partir de l'ARN qui code pour des protéines de l'agent pathogène, par l'organisme qui reçoit le vaccin, ce qui déclenche une réaction immunitaire.

L'ARN, qui est très fragile, est protégé dans des nanocapsules lipidiques qui, une fois injectées, le libèreront pour permettre la synthèse de la protéine. (77)

V.1.2 La production pharmaceutique

La production pharmaceutique permet l'obtention du produit final. (77)

V.1.2.1 La formulation

Tous les ingrédients sont mélangés. Des adjuvants, des stabilisateurs ou des conservateurs peuvent être ajoutés si nécessaire. (77)

V.1.2.2 Le remplissage

Correspond à l'étape durant laquelle le vaccin est introduit dans une seringue ou un flacon de manière stérile. (77)

V.1.2.3 Lyophilisation

Réservé seulement aux préparations injectables sous forme de poudre.

V.2 Contrôle qualité

V.2.1 Définitions (78)

➤ La qualité

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Selon l'ISO (International Organisation for Standardisation), la «*qualité*» est : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». (78)

➤ Le contrôle

D'après la 8ème édition de l'abrégé de pharmacie galénique, « le *contrôle* consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des Spécifications préétablies ». (78)

V.2.2 Contrôle du fabricant

A chaque étape de la fabrication, le fabricant procède à des contrôles approfondis sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit (qualité attendue, pureté du principe actif, vérification de l'élimination des produits intervenant dans la fabrication. etc.).

Comme pour tout médicament, les résultats de toutes les inspections permettent aux fabricants de procéder à la libération par lots du vaccin, une étape importante de la commercialisation.(79)

V.2.3 Contrôle par les autorités

Les autorités réglementaires nationales (ARNs) déterminent si les protocoles d'essais cliniques répondent aux critères éthiques de consentement éclairé, de capacité de prise de décision, de déroulement d'essais, de justice et d'équité dans la participation à la recherche, de discrétion et de confidentialité, de conflits d'intérêts, de contrôle et de communication de la sécurité et d'inscription.

Par exemple : la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) de bonnes pratiques cliniques : directives consolidées, supervisant la recherche sur les humains et les obligations réglementaires pour des raisons de sécurité, d'efficacité et de qualité.L'Organisation mondiale de la santé (OMS) coordonne des groupes d'experts-conseils pour examiner les questions de santé mondiale, fournit des conseils d'ordre éthique et travaille avec les ARN afin d'homologuer des vaccins sécuritaires dans les pays à faibles revenus. Et l'EMA (European Medicines Agency) (80)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

La transparence durant les étapes de pré-homologation du vaccin, dont la révision de tous les protocoles d'essais, de toutes les données et des documents techniques, des rapports d'études cliniques, des règles d'arrêt et des procédures de prise de décision, est critique à la sécurité et à la confiance du public. Les besoins exceptionnels de recherche immédiate lors d'urgences de santé publique peuvent guider l'examen déontologique et créer des mandats pour que les ARN exécutent rapidement les processus réglementaires des essais cliniques, envisagent l'homologation conditionnelle émise ouatent une autorisation d'utilisation d'urgence. **(80)**

Les règlements de divulgation précis servent à exclure les personnes ayant des conflits d'intérêts (personnels et professionnels) de la prise de décision ; La transparence et du libre accès aux protocoles d'essais, aux données (dont les caractéristiques du vaccin, tels les adjuvants), aux modifications et adaptations et aux motifs et procédés de la prise de décision ; L'évaluation indépendante de toutes les preuves d'essais cliniques et des justifications à l'appui de la prise de décision, les recommandations de comité consultatif et la promotion de la vaccination pour adresser la perception de conflit d'intérêts ; La réalisation d'essais de phase III où la maladie est traduite est critique à l'exposition à la maladie et à la détermination de la méthode de prévention.**(80)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

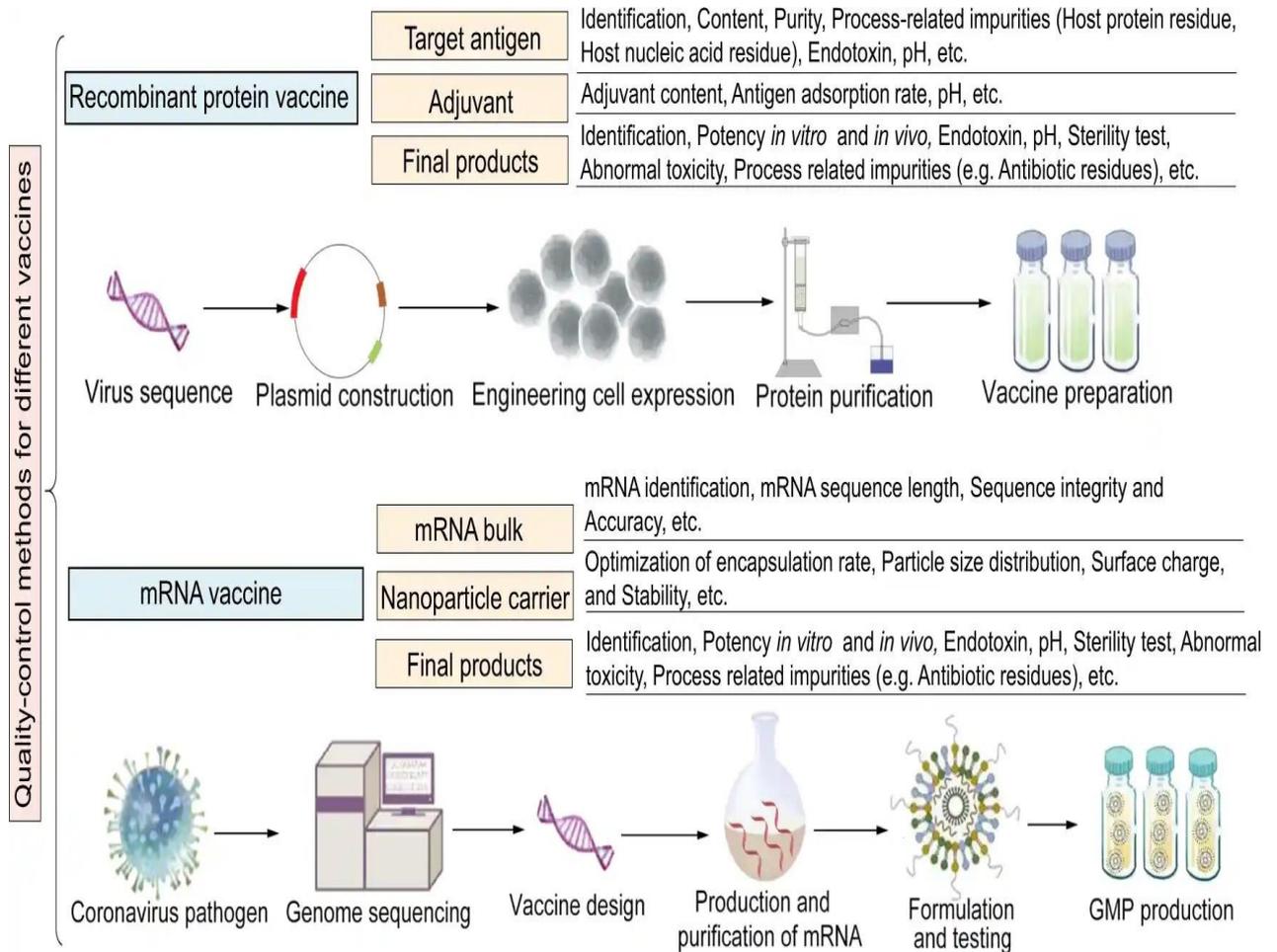


Figure 21: fabrication et contrôle du vaccin final formulé(80)

V.2.4 Contrôles en cours de production

Les contrôles de qualité permettent d'éliminer les non-conformités à un stade donné du processus de fabrication. Ainsi ces contrôles doivent intervenir à toutes les étapes de la fabrication. Ils requièrent notamment :

- Le contrôle des matières premières, des équipements, la validation des procédés,
- La documentation des techniques, des qualifications, des dossiers de lots, des résultats de contrôle ;
- Mise en place des dossiers d'enregistrement ;

Les inspections : audits des fournisseurs, des sous-traitants, auto-inspection, inspections nationales et internationales .(78)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

V.2.5 Contrôle de vaccin final formulé

Les spécifications du vaccin doivent être établies et justifiées. Des descriptions des méthodes d'analyse et des limites d'acceptation du vaccin, y compris des informations sur la validation des tests, doivent être fournies. Il est recommandé que les spécifications comprennent une évaluation de l'identité, de la pureté, de l'état physique, de tout autre paramètre de qualité pertinent, de l'activité, de la teneur en endotoxines et de la stérilité. Une justification des spécifications doit être fournie. **(81)**

Plusieurs lots consécutifs de vaccin, sous forme posologique finale, doivent être caractérisés et analysés en utilisant des méthodes validées pour déterminer la cohérence de la fabrication. Toute différence entre un lot et un autre doit être notée. Les données obtenues à partir de ces études, ainsi que les résultats des essais cliniques avec différents lots, doivent être utilisées comme base pour définir les spécifications du vaccin et les critères d'acceptation à utiliser pour la libération systématique des lots. **(81)**

Tous les tests effectués au cours du développement du produit ne doivent pas nécessairement être effectués sur chaque lot de vaccin produit à l'échelle commerciale. Certains tests ne sont nécessaires que pour établir la validité ou l'acceptabilité d'une procédure, tandis que d'autres peuvent être effectués sur une série limitée de dix lots pour établir la cohérence de la production. Ainsi, une analyse complète des lots de production commerciale initiaux doit être entreprise pour établir la cohérence en ce qui concerne l'identité, la pureté, la qualité, puissance, la force/contenu/quantité, la sécurité et la stabilité, mais par la suite, une série plus limitée de tests peut être appropriée. **(81)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

V.2.5.1 Composition

La composition finale du vaccin doit être décrite. S'il est nécessaire, pour des raisons d'innocuité et d'efficacité, si le vaccin soit administré par une méthode ou un dispositif spécifique, cela doit également être décrit. (30)

Exemple de composition de quelques vaccins COVID-19 : (30)

Tableau 4: ingrédients entrant dans la composition du vaccin COMIRNATY de Pfizer BioNTech contre la COVID-19

Composante	Fonction	Reconnu comme un allergène potentiel
ARN messenger (ARNm)		
ARNm à nucléoside modifié qui code pour la glycoprotéine de spicule (glycoprotéine S) du SRASCov-2	Ingrédient actif : Code génétique qui fournit aux cellules des instructions pour la fabrication de la protéine de spicule du virus SARS-CoV-2 dans le cytoplasme, qui est ensuite présentée à la surface de la cellule et déclenche une réponse immunitaire	Non
Composant de la nanoparticule qui introduit l'ARNm dans la cellule		
ALC-0159 = 2-[(polyéthylène glycol)-	Forme une couche de protection qui stabilise la nanoparticule, améliore-la stabilité de stockage et réduit la liaison non spécifique aux protéines	Oui – Le polyéthylène glycol (PEG) peut être un allergène

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

2000]-N,N-ditétradécylacétamide		
1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine	Fait partie de la double couche de lipides qui forme la nanoparticule	Non
Cholestérol	Fournit un soutien structurel pour le double couche de lipides de la nanoparticule et soutient la mobilité des composants lipidiques	Non
Lipide SM-102	Lipide ionisable qui interagit avec l'ARNm <ul style="list-style-type: none"> • Pendant le processus de fabrication, favorisent l'assemblage de la nanoparticule en une particule de la taille d'une particule virale avec l'ARNm chargé négativement au milieu, et facilitent la libération de l'ARNm une fois la nanoparticule à l'intérieur de la cellule 	Non
Ingrédients supplémentaires		
Trométhamine	Base qui forme un tampon et sert à équilibrer le pH (acidité) du vaccin	Oui – la trométhamine peut être une cause très rare de réactions allergiques

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Chlorhydrate de trométhamine	Sel qui forme un tampon et sert à équilibrer le pH (acidité) du vaccin	Oui – la trométhamine peut être une cause très rare de réactions allergiques
Acide acétique	Acide qui forme un tampon pour équilibrer le pH (acidité) du vaccin	Non
Acétate de sodium	Sel formant un tampon pour équilibrer le pH (acidité) du vaccin • Aide à stabiliser la particule	Non
Saccharose	Sucre servant à protéger et à stabiliser le vaccin pendant la congélation et à empêcher les particules de coller ensemble	Non

Tableau 5: ingrédients entrant dans la composition du vaccin Spikevax de Moderna contre la COVID-19

Composante	Fonction	Reconnu comme un allergène potentiel
Sources du code génétique pour la protéine de Spicule		
Adénovirus modifié (ChAdOx1) contenant le code génétique de la protéine de spicule	Ingrédient actif : • Adénovirus génétiquement modifié pour ne pas se reproduire et pour porter le gène de la protéine de spicule du virus SARS-CoV-2 • Livre le code génétique de la protéine de spicule au noyau de la cellule du corps où l'ARNm est fabriqué et transporté vers le	Non

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

	cytoplasme de la cellule où la protéine de spicule est ensuite fabriquée, présentée à la surface de la cellule et stimule une réponse immunitaire	
Ingrédients supplémentaires		
L-histidine	Agent tampon - contrôle du pH (acidité) et stabilité pendant le stockage	Non
Chlorhydrate de L-histidine monohydrate	Agent tampon - contrôle du pH (acidité) et stabilité pendant le stockage	Non
Chlorure de magnésium hexa hydraté	Stabilisateur - protège le vaccin contre les conditions indésirables (interactions électrostatiques)	Non
Polysorbate 80	Tensioactif - stabilise l'adénovirus en réduisant l'adhérence du virus aux surfaces et en minimisant les interactions lorsque le vaccin liquide entre en contact avec l'air	Oui – le 80 peuvent être une cause très rare de réactions allergiques
Éthanol	Stabilisateur - protège le vaccin contre les conditions indésirables (empêche l'oxydation induite par les radicaux libres de l'adénovirus)	Non
Saccharose	Cryoprotecteur - stabilise l'adénovirus pendant la congélation et la décongélation, améliore la capacité de l'adénovirus à résister aux changements de température et agit comme agent de tonicité	Non

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Chlorure de sodium	Cryoprotecteur - stabilise l'adénovirus pendant la congélation et la décongélation et agit comme agent de tonicité	Non
Édétatedisodiquedihydraté (EDTA)	Stabilisateur - protège le vaccin contre les conditions indésirables (empêche l'oxydation induite par les radicaux libres de l'adénovirus	Non
Eau	Liquide dans le flacon du vaccin	Non

V.2.5.2 Identité

Chaque lot de vaccin doit être soumis à une sélection appropriée des tests utilisés pour confirmer l'identité du produit final.

En fonction de la portée des tests d'identification, l'identité de l'ARNm pour les vaccins à ARNm par RT-PCR. Et l'identité des protéines (pour les vaccins à protéinerecombinante) par western blot. **(82)**

➤ western blot

Un western blot, ou immunoblot, est une méthode de biologie moléculaire qui permet la détection de protéines spécifiques sur une membrane.

La technique se déroule en plusieurs étapes :

- Des échantillons protéiques sont déposés sur un gel d'électrophorèse et sont séparés en fonction de leur poids moléculaire. Pour cela, un courant électrique est appliqué dans le gel. Plus les protéines ont une taille importante, moins elles migrent vite ;
- une fois que les protéines ont migré, elles sont transférées sur une membrane qui peut être composée de nitrocellulose ou de poly fluorure de vinylidène (PVDF). La fixation des protéines à la membrane se fait grâce à des interactions hydrophobes et ioniques entre la membrane et les protéines ;

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- Blocage de la membrane : cette étape est indispensable pour limiter les interactions non spécifiques ultérieures entre les anticorps et la membrane. Le blocage est réalisé dans une solution de protéines concentrées ;
- Détection : le principe consiste à appliquer sur la membrane des anticorps marqués qui sont spécifiques des protéines que l'on veut observer. On pourra ainsi observer leur position sur le gel. (82)

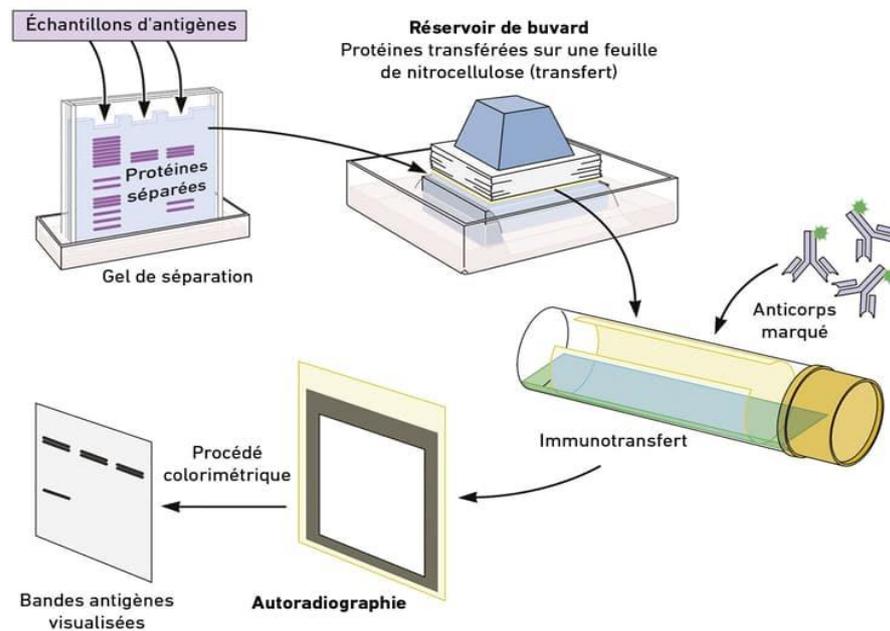


Figure 22: technique de Western Blot(83)

➤ RT-PCR : (Voir le titre I.11.2.1)

V.2.5.3 Pureté

La pureté de chaque lot de vaccin doit être déterminée et il doit être démontré qu'elle se situe dans les limites spécifiques. Pour les vaccins à a ARNm Il convient de tenir compte des impuretés potentielles résultant de tout composant du système d'administration et de contrôler les aspects de l'impureté tels que l'oxydation et la dégradation dans le vaccin final. Il est peu probable qu'un seul test soit suffisant pour détecter toutes les impuretés potentielles. Des tests d'intégrité de l'ARNm, de la taille des particules, des impuretés lipidiques/polymères et de la proportion/efficacité de l'ARNm encapsulé dans les LNP doivent être envisagés.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

La compatibilité du système conteneur-fermeture, les lixiviables et les extractibles doivent être évalués et discutés.

Lorsque des installations multi produits ou des organisations de fabrication sous contrat sont utilisées pour le processus de fabrication, l'absence de contamination par d'autres produits doit être démontrée dans les limites établies ou en dessous de la détection.

Classification des impuretés élémentaires selon la directive Q3D de L'ICH (102)

L'ICH dans sa directive Q3D a réparti les différentes impuretés élémentaires en trois groupes en fonction de leur toxicité et de la probabilité de leur présence dans les produits pharmaceutiques. La probabilité de la présence est établie à partir de plusieurs facteurs, notamment la probabilité de l'utilisation dans les procédés pharmaceutiques, la probabilité d'être une impureté Co-isolée en compagnie d'autres impuretés élémentaires dans les substances utilisées dans les procédés pharmaceutiques, ainsi que l'abondance naturelle observée et la distribution de l'élément dans l'environnement. **(102)**

Les différents groupes sont :

Groupe 1 : Les éléments de ce groupe sont As, Cd, Hg et Pb. Ce sont des substances toxiques pour l'homme dont l'utilisation dans la fabrication des produits pharmaceutiques est limitée ou nulle. Leur présence dans les produits pharmaceutiques provient généralement de substances couramment utilisées (par exemple, les excipients provenant de l'extraction minière). En raison de la nature unique de ces quatre éléments, toutes les sources potentielles d'impuretés élémentaires et toutes les voies d'administration doivent être évaluées pour les détecter au cours de l'évaluation des risques. **(102)**

Groupe 2 : Les éléments de ce groupe sont généralement considérés comme étant des substances toxiques pour l'homme qui dépendent de la voie d'administration. Les éléments du groupe 2 sont eux-mêmes répartis en sous-groupes 2A et 2B en fonction de la probabilité relative de leur présence dans les produits pharmaceutiques. **(102)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Les éléments du **groupe 2A** ont une probabilité relativement élevée d'être présents dans les produits pharmaceutiques ; par conséquent, l'évaluation des risques doit être effectuée pour toutes les sources d'impuretés élémentaires potentielles et toutes les voies d'administration. Les éléments qui appartiennent au groupe 2A sont les éléments Co, Ni et V. **(102)**

Les éléments du **groupe 2B** affichent une probabilité réduite d'être présents dans les produits pharmaceutiques par rapport à leur faible abondance et à leur faible potentiel d'être Co-isolés en compagnie d'autres substances. Par conséquent, on peut les exclure de l'évaluation des risques, à moins qu'ils ne soient intentionnellement ajoutés au cours de la fabrication des substances pharmaceutiques, des excipients ou d'autres composants des produits pharmaceutiques. Les impuretés élémentaires du groupe 2B comprennent les éléments Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se et Tl. **(102)**

Groupe 3 : Les éléments de ce groupe affichent des toxicités relativement faibles par la voie d'administration orale, mais il faut en tenir compte dans l'évaluation des risques pour l'administration par inhalation et par voie parentérale. Les éléments Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb et Sn font partie de ce groupe. **(102)**

L'électrophorèse d'ARN total sur support agarose pour tester son intégrité

L'électrophorèse d'un extrait ARN total en gel d'agarose permet de juger de son intégrité. L'ARN étant très fragile, c'est un test très utile pour valider des échantillons ARN.

Traditionnellement on travaille avec une fraction dénaturée à la chaleur en présence de formamide et de formaldéhyde. Puis l'électrophorèse est conduite en gel d'agarose en conditions dénaturantes (en présence de formaldéhyde pour maintenir l'état dénaturé).

Il existe aussi de nombreux protocoles qui se contentent d'un traitement dénaturant de l'échantillon ARN à la simple chaleur plus formamide. Puis l'échantillon, refroidi brusquement (trempé) est soumis à une électrophorèse en gel d'agarose (vers 1%), non dénaturant.

Les révélations, classiquement réalisées avec du bromure d'éthidium (un agent intercalant qui fluoresce peu à l'état libre et fortement une fois intercalé, excitation U.V., émission orange) sont plutôt réalisées aujourd'hui avec des substituts fluorescents beaucoup moins toxiques

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

(molécules se liant à l'ARN par exemple, peu fluorescentes à l'état libre et fortement fluorescentes une fois liées, excitation dans le bleu, fluorescence verte). (84)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

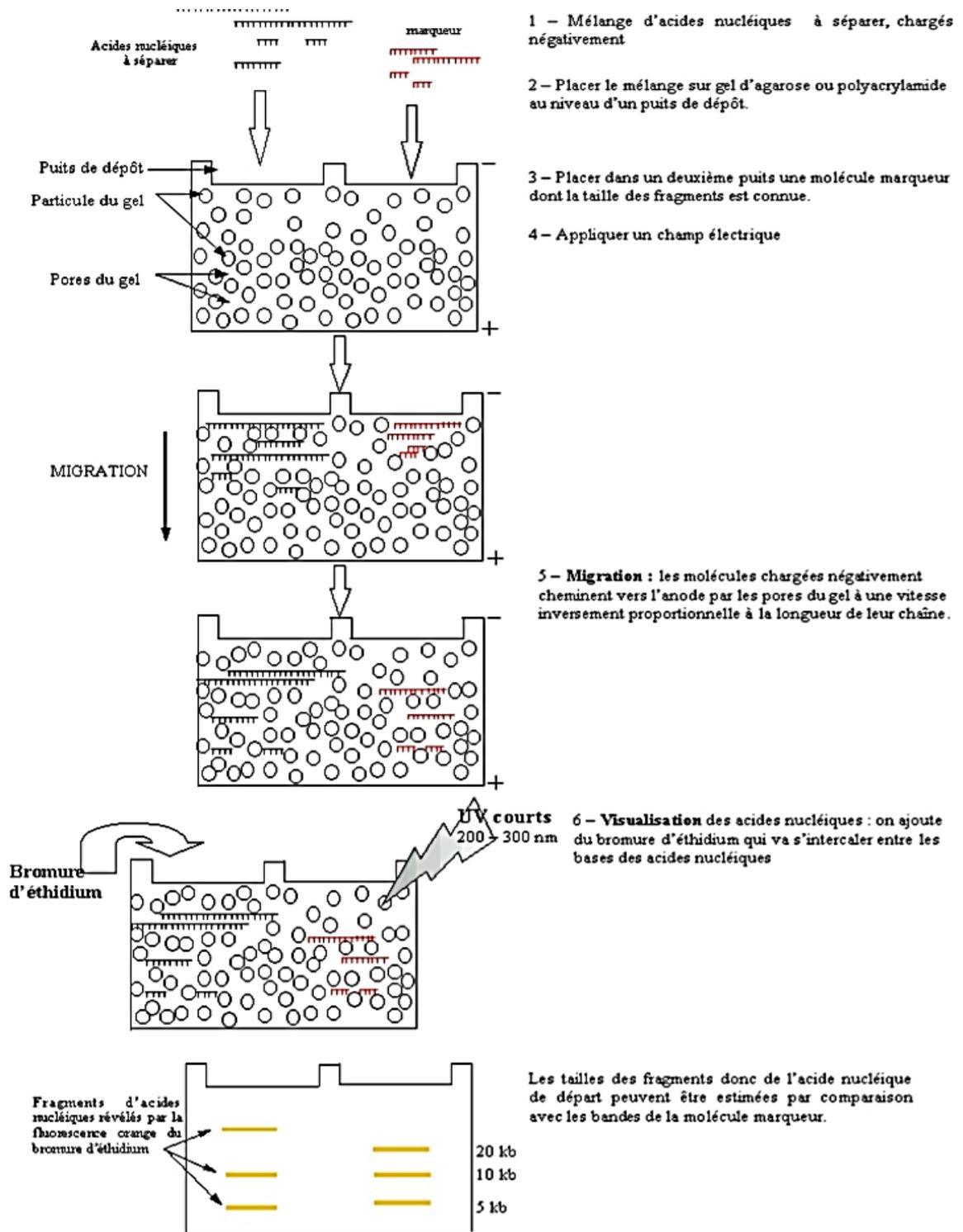


Figure 23: technique d'électrophorèse d'ARN (84)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

V.2.5.4 Contenu, concentration ou quantité

- Les vaccins à ARNm sont dosés en fonction de la quantité d'ARNm en poids. Par conséquent, en plus d'évaluer la puissance. Une méthode de quantification de l'ARNm doit être décrite, tels que la méthode de Northern Blot.(85)
- **Méthode de Northern Blot**

Objectif : visualiser et cartographier un fragment du génome (ARN) dont on possède une sonde.

Préparation de l'ARN à étudier

- Digestion par une enzyme de restriction adéquate
- Séparation des fragments par l'électrophorèse
- Dénaturation de l'ARN par incubation du gel d'électrophorèse dans une solution de soude
- Transfert de l'ARN sur une membrane de nitrocellulose ou de nylon par un flux de liquide entraînant l'ARN
- Fixation covalente de l'ARN sur la membrane par cuisson (nitrocellulose) ou exposition aux U.V courts (nylon).

Pré hybridation

Avant contact avec la sonde et avec la membrane, pré incuber la membrane avec de l'ARN pour en éliminer tous les sites qui n'ont pas été saturés par l'ARN lors du transfert.

Hybridation

Ajouter la sonde dénaturée à la solution d'hybridation. La température d'hybridation étant définie par la Température de la sonde soit ~65°C pour une sonde de + de 100 bases.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Lavages

Autoradiographie

- La membrane est mise en contact avec un film photosensible.(85)

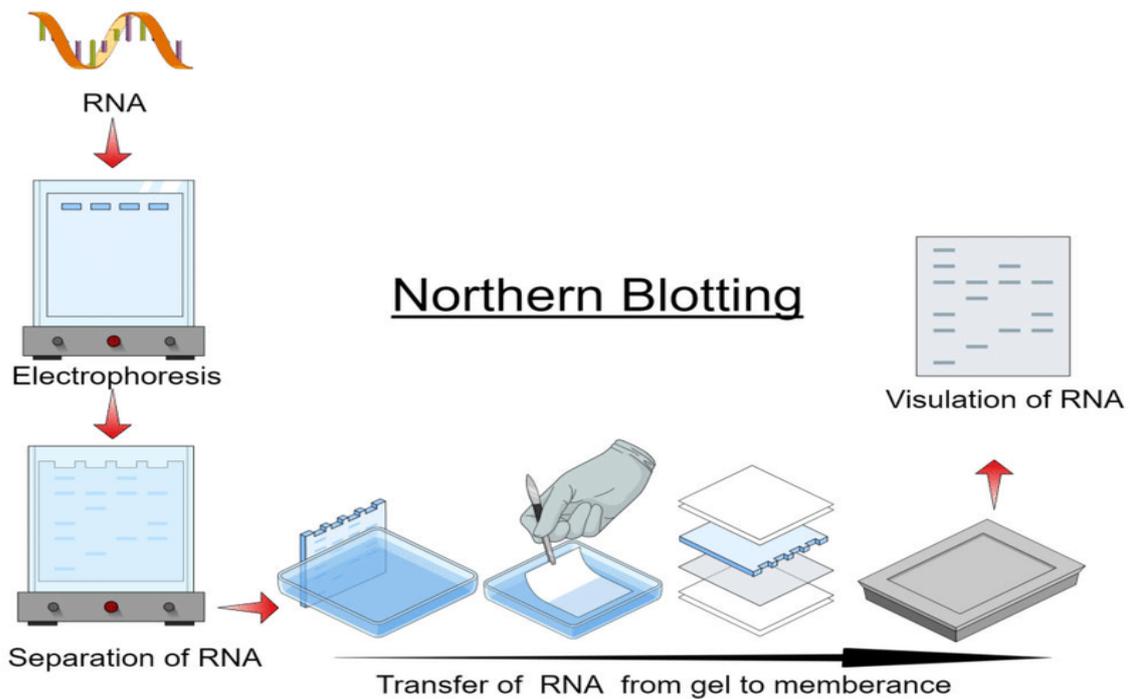


Figure 24: technique de NorthernBlot (78)

V.2.5.5 Autres paramètres de qualité

Des paramètres de qualité doivent être établis et contrôlés. Les paramètres de qualité importants y compris la présence de matières particulaires visibles et sous visibles), le volume extractible, la limpidité, l' et le ph. Pour le vaccin final (produit médicamenteux).

Pour les attributs supplémentaires doivent inclure l'identification et la teneur en lipides/polymères, la taille des nanoparticules, le rapport ARNm lipides et l'indice de polydispersité.

En ce qui concerne la taille des nanoparticules, un contrôle à plusieurs points doit être adopté, similaire au contrôle des produits thérapeutiques à base de nanoparticules, et le test utilisé pour

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

mesurer la taille des particules doit être spécifié, car les résultats dépendront de la méthode analytique employée. Le degré d'encapsulation de l'ARNm dans le LNP doit également être considéré comme un attribut de qualité critique car l'ARNm non encapsulé est considéré comme instable. Une confirmation doit être fournie que la structure du produit final ne change pas en raison de la congélation, décongélation et dilution.

Limpidité/contrôle optique (78)

Le contrôle optique des vaccins comprend : le contrôle de son aspect, de sa coloration et le contrôle de sa limpidité.

Très souvent, l'apparition d'une coloration anormale est facile à détecter par un examen visuel du récipient sur fond blanc. Pour les solutions colorées les changements de couleurs sont détectés par comparaison avec un témoin et éventuellement avec une gamme étalon appropriée.

Dans le cas des récipients en verre, l'emploi du verre incolore rend plus facile le contrôle.

La limpidité est assurée par filtration clarifiant sur une membrane filtrante.

Des appareils ont été mis au point pour détecter les particules dans les ampoules. Ces appareils ont le défaut de ne détecter que les particules en suspension, c. à. d. celles qui peuvent être mises en mouvement par agitation des ampoules.

➤ **Le PH (86)**

Le PH qui doit être aussi voisin que possible de la neutralité

Le PH joue un rôle important dans la fabrication des préparations injectables du fait qu'il conditionne :

La tolérance par l'organisme et en particulier celles des hématies,

La stabilité du produit donc sa conservation,

Et parfois son activité.

L'absence de douleur à l'injection

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Le pH du sang, de la lymphe et du liquide céphalorachidien donc des liquides de l'organisme est de l'ordre de 7,35 - 7,40.

La méthode de détermination du pH est la potentiométrie. Elle est effectuée par la mesure de la différence de potentiel entre deux électrodes plongeant dans la solution à examiner, l'une des électrodes est sensible aux ions hydrogènes (le plus souvent, une électrode de verre) et l'autre est une électrode de comparaison (par exemple une électrode au calomel saturé).

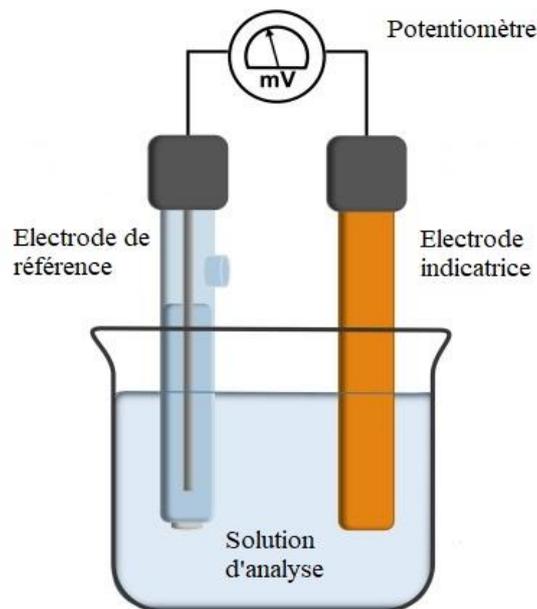


Figure 25: schéma simplifié de l'appareillage en potentiométrie(87)

➤ Isotonie et (78)

Les vaccins qui doivent entrer en contact avec les liquides tissulaires, doivent avoir dans la mesure de possible la même pression osmotique que les liquides physiologiques.

La difficulté de la mesure directe de la pression osmotique a conduit les expérimentaux à l'évaluer indirectement. On préfère déterminer l'abaissement du point de congélation de la solution à examiner par rapport à celui de l'eau distillée. Cette baisse est proportionnelle à la pression osmotique, elle varie avec le nombre de particules dissoutes (ions et molécules).

D'après la loi de Raoult, on a :

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

$$\Delta t = - K_i C/M$$

Δt : Abaissement du point de congélation.

K : Constante qui ne dépend que du solvant.

C : Concentration en grammes pour 100 g de solvant.

M : Poids moléculaire de substance dissoute

i : Coefficient de dissociation.

La relation entre i et l'abaissement du point de congélation Δt est:

$$\epsilon m = (\Delta t / 1,86) 1000 \text{ mosmol/Kg}$$

Il existe des appareils qui permettent la détermination directe de l'abaissement cryoscopique : Ce sont les osmomètres.

Les vaccins doivent être isotoniques, c'est à dire doivent avoir la même qu'une solution à 9‰ de NaCl. Cet est de 279 milliosmoles par kg. La valeur de l'abaissement du point de congélation est de $-0,52^\circ\text{C}$.

Préparation hypertonique injecté: fuite d'eau des hématies :plasmolyse.

Préparation hypotonique injecté : entrée d'eau dans les hématies :hémolyse.

➤ La quantité et l'intégrité des nanoparticules (Spectrométrie de masse)

La spectrométrie de masse désigne une méthode de caractérisation de la matière qui repose sur la détermination des masses atomiques ou moléculaire des espèces individuelles présentes dans un échantillon.(88)

Principe

Dans cette technique, les molécules organiques subissent l'impact d'un faisceau d'électrons accélérés à 70 eV. L'impact amène les molécules à un état excité avec un excès d'énergie qui produit l'expulsion d'un électron conduisant à un ion moléculaire radicalaire chargé positivement. Cet ion moléculaire, lui-même en excès d'énergie, se fragmente ensuite en de plus petites entités ionisées. Ces ions sont propulsés à travers un champ magnétique ou électrostatique, et par la suite sont séparés selon leur rapport masse/charge (m/z). Ensuite, le

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

courant d'ions est amplifié et enregistré. Le pic majoritaire se voit attribuer une valeur d'intensité arbitraire de 100, et les intensités de tous les autres ions sont normalisées par rapport à ce pic dit pic de base. Avec des instruments de basse résolution, les pics apparaissent au nombre de masse de l'unité, mais à haute résolution les masses des ions individuels peuvent être mesurées avec une précision suffisante pour déterminer la formule moléculaire. (88)

Description des étapes(89)

- 1. Ionisation :** l'échantillon étudié est vaporisé et ionisé dans la source par différents procédés. À ce stade on obtient un mélange d'ions de fragmentation.
- 2. Accélération :** les ions formés, sont extraits de la source, focalisés et accélérés.
- 3. Séparation :** les ions sont filtrés suivant leur rapport m/z par un ou plusieurs analyseurs.
- 4. Détection :** après séparation, les ions terminent leur course en venant frapper un détecteur qui détecte et amplifie le courant ionique très faible.
- 5. Affichage du spectre de masse.**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

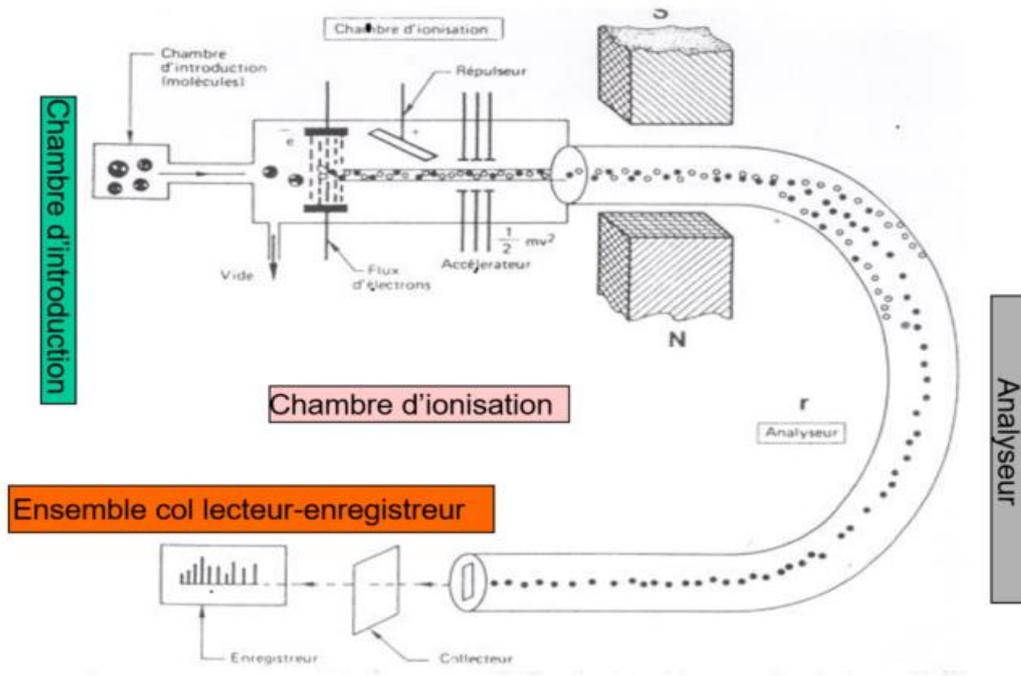


Figure26: spectrométrie de masse (89)

V.2.5.6 Puissance

L'activité de chaque lot de vaccin doit être déterminée à l'aide d'un test quantitatif approprié. Idéalement, un test de puissance serait établi pour assurer la cohérence des lots avec des performances cliniques établies. Cela prend souvent la forme d'un système d'expression in vitro. L'immunogène pourrait être exprimé in vitro par transfection d'une lignée cellulaire appropriée et soit l'ARNm exprimé soit la protéine exprimée, identifiée, par exemple, par RT-PCR quantitative (dans le cas de l'ARNm) ou Western blot (dans le cas de la protéine). Il peut être approprié d'établir l'activité sur la base d'une autre méthode de laboratoire dûment justifiée (c'est-à-dire un essai non biologique).

V.2.5.7 Sécurité, y compris test de stérilité et d'endotoxines

Chaque lot de vaccin final doit être testé pour la stérilité bactérienne et fongique. Un test d'endotoxine doit être effectué sur chaque lot et des spécifications appropriées doivent être définies.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Si une ARN (autorité de réglementation nationale) l'exige, un test de pyrogénicité peut être effectué ; cependant, les tests sur les animaux doivent être évités chaque fois que des tests alternatifs satisfaisants sont autorisés. Pour des raisons éthiques, il est souhaitable d'appliquer le concept des 3R de « Remplacer Réduire Raffiner » pour minimiser l'utilisation d'animaux, il convient d'envisager l'utilisation de méthodes alternatives in vitro appropriées pour l'évaluation de la sécurité et d'autres tests de contrôle des produits.

➤ **Lapyrogénicité (78)**

Les vaccins doivent être apyrogènes ; c'est à dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer, après injection, une brusque élévation de température.

Les substances pyrogènes peuvent être :

- Des substances naturelles d'origine minérale (Cu, Zn...),
- Des substances chimiques de synthèse,
- Des substances d'origine biologique le plus souvent des endotoxines. Les pyrogènes bactériens sont le plus souvent des endotoxines des bactéries Gram-.

L'absence de substances pyrogènes dans les solutions aqueuses injectables se vérifie en injectant un certain volume de ces préparations à des lapins dont on suit l'évolution la température rectale. La pyrogénicité peut être déterminée en utilisant le test d'activation des monocytes.

➤ **Recherche des endotoxines bactériennes**

Les endotoxines bactériennes répondent à une définition plus précise que celles des pyrogènes. Ce sont des lipopolysaccharides de la paroi des bactéries Gram-.

Un test d'endotoxine doit être inclus, par ex. L'amoebocyte de Limulus Test de lysat. Le niveau autorisé d'endotoxine est déterminé par les autorités réglementaires autorité. (78)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Principe

L'utilisation de l'essai LAL (lysate d'amibocytes de Limulus) pour la détection d'endotoxines est le résultat d'une infection par des bactéries Gram négatives provenant de limuluspolyphemus (limulus ou crabe royal) induit une coagulation intra vasculaire mortelle. Cette coagulation est une réaction résultante entre les endotoxines et un coagulogène, les protéines des amibocytes circulant dans l'hémolymphe du limulus le lysat préparé à partir d'amibocytes sont sensibles aux endotoxines, la technique décrite utilise la première partie de la réaction endotoxine LAL et l'enzyme activée produit agit sur substrat synthétique

1 Proenzyme endotoxines Activé Enzyme

2 pNA substrat (coloré - H₂O activé Enzymepeptide - pNA (jaune)

Les endotoxines analysent l'activation d'une pro-enzyme présente dans la LAL, la vitessed'activation de l'enzyme est proportionnelle à la quantité d'endotoxines présentes, l'enzyme activée divise un sous – ParaNitroAline (pNA) La teneur en pNA est mesurée par spectrophotométrie à 405 nm, la concentration en endotoxine est linéaire entre 0,05 et 50UI /ml. Le temps de réaction diminue à mesure que la quantité d'endotoxines augmente. La concentration en endotoxines d'un échantillon est calculée en utilisant son temps de réaction en le comparant avec les temps de réaction d'une gamme standard d'endotoxines.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

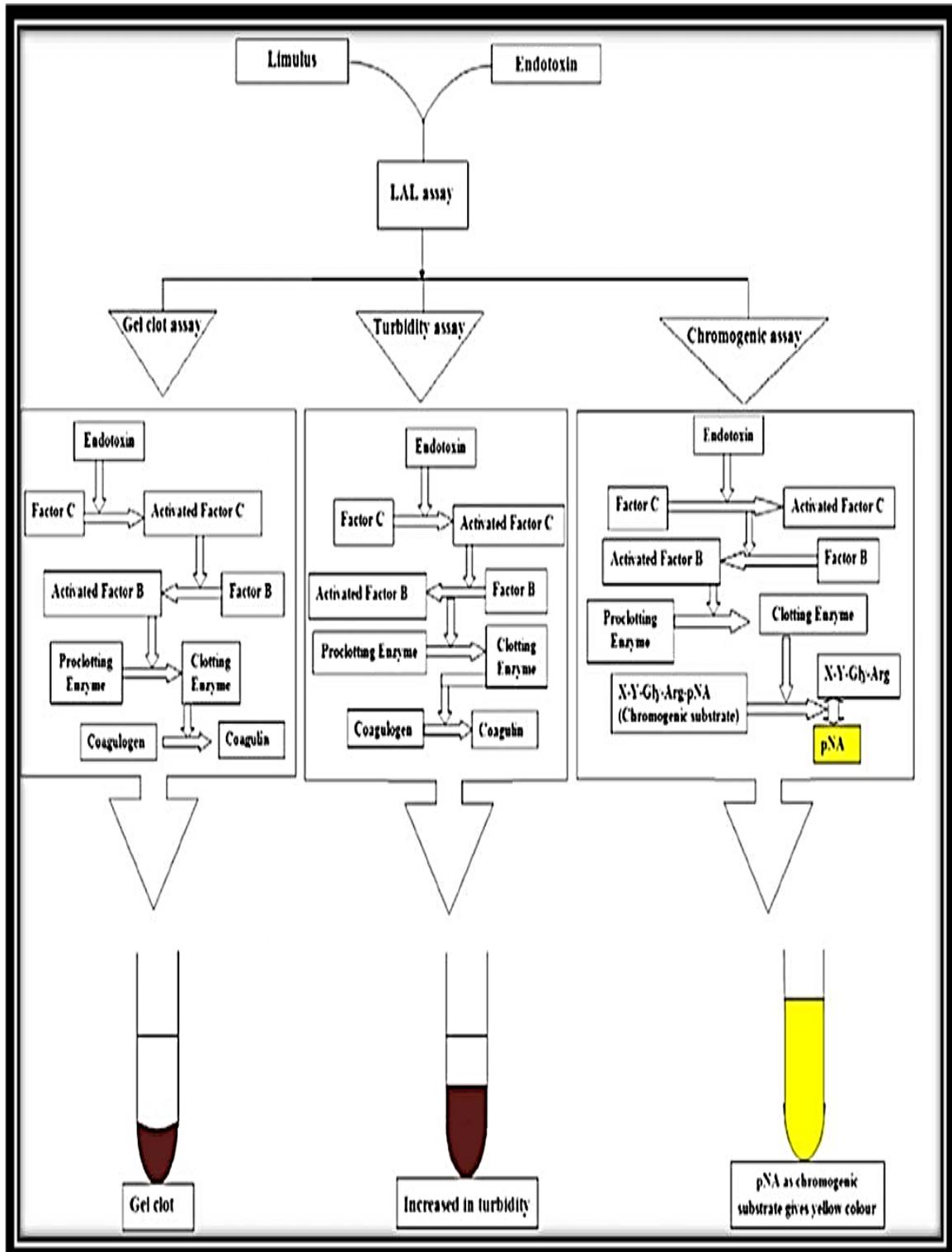


Figure 27: organigramme des méthodes de détection des toxines par LAL test (90)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

V.2.5.8 Contrôle des matériaux

Les détails des excipients, y compris les adjuvants, ou tout autre composant du système de fermeture du récipient du vaccin, en plus du composant immunogène qui doivent être fournis, y compris leur source, leur spécification et leur concentration finale dans le vaccin.

➤ Les adjuvants (70)

Un adjuvant est donc une substance utilisée en combinaison avec un antigène spécifique pour produire une immunité supérieure à celle, spontanée de l'antigène.

La plupart du temps, ils sont indispensables à l'installation d'une réponse immune protectrice. En effet, le pouvoir immunogène d'un vaccin non adjuvanté, surtout s'il est inactivé, est souvent trop faible car la vaccination ne peut imiter parfaitement une infection naturelle.

• Mécanisme d'action

Nous distinguons parmi les adjuvants, les agents immunostimulants et les véhicules. Les premiers activent directement les cellules de l'immunité en se liant spécifiquement à différents récepteurs. Les seconds diffusent l'antigène et déterminent la façon dont il sera présenté au système immunitaire. Ces véhicules possèdent eux-mêmes des propriétés immunostimulantes, ne serait-ce que parce qu'ils constituent des corps étrangers à l'organisme.

Leurs mécanismes d'actions sont multiples : il est actuellement admis que les solutions d'antigènes précipitées par l'adjuvant provoquent le développement d'un granulome local au site d'injection, comportant essentiellement des macrophages. L'antigène, lentement libéré de ce dépôt, donne lieu à une réaction inflammatoire locale secondaire au point d'injection.

L'adjuvant peut, par ailleurs, modifier l'immunogénécité de l'antigène en se fixant passivement sur lui et exercer une activité stimulante sur la prolifération des lymphocytes et sur les macrophages avec augmentation du pouvoir de phagocytose.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- **Classification des adjuvants**

Les adjuvants peuvent être classés selon différents critères. Bien qu'il soit possible de les répartir en fonction de leur mode d'action et de leurs effets sur la réponse immune, cette classification s'avère arbitraire et compliquée. En effet, un bon nombre d'adjuvants possèdent plusieurs propriétés et les propriétés de chaque adjuvant sont loin d'être toutes connues. Il est donc plus simple et plus clair de classer les adjuvants sur base de leur espèce chimique et de leur origine.

Tableau 6: origine et propriétés des principaux adjuvants (70)

ADJUVANT	ORIGINE OU COMPOSITION CHIMIQUE	EFFETS SUR LA RÉPONSE IMMUNE
Aluminium	Minérale	stimulation de la réponse en anticorps
adjuvant incomplet de Freund et adjuvants Huileux	émulsions eau dans huile (huiles minérales ou végétales + agents de surface)	importante production d'anticorps ; fortement inflammatoires
adjuvant complet de Freund	émulsion eau dans huile + mycobactéries entières inactivées	réponse mixte humorale et cellulaire
<i>Syntex Adjuvant</i> <i>Formulation et formulations</i> <i>apparentées</i>	émulsions huile dans eau à base de squalène de copolymères synthétiques	stimulation de la réponse en anticorps
Monophosphoryl lipide A	composant bactérien dérivé du lipopolysaccharides	stimulation préférentielle de la réponse de type Th1
muramyl dipeptide et Dérivés	composants de paroi des mycobactéries	stimulations préférentielle de la réponse en anticorps

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

oligonucléotides CpG	motifs moléculaires propres aux génomes procaryotes	induction de réponses de type Th1
Cytokines Sous Forme recombinante Et de l'espèce cible	protéines généralement utilisées mais dépendant de la dose	action directe et spécifique
saponines et <i>Immuno Stimulating Complexes</i>	agents amphipathiques d'origine végétale, permettant la formation de structure vésiculaire	production d'anticorps et stimulation des lymphocytes T cytotoxiques
Imidazoquinolones	composés synthétiques moléculaire	induction de réponses de faible masse de type Th1 ; stimulation des Lymphocytes T cytotoxiques
amines lipophiles	agents de surface amphipathiques	induction de réponses de type hypersensibilité retardée
Toxines bactériennes	sous formes entière, favorisation des réponses de type Th2 ; ou mutée	inactivée, sous unitaire production d'IgA Sécrétoires
Polysaccharides	Diverses	stimulation de l'immunité au niveau des muqueuses

➤ **Contrôle qualité de l'Aluminium(78)**

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Principe

Après minéralisation des échantillons à analyser en présence d'acide sulfurique et d'acide nitrique, l'Aluminium est complexé avec l'EDTA (acide Ethylenediaminetetraacetic) dans un tampon à pH =4,4 en présence de pyridylazonaphthol (PAN). (78)

Lecture de résultats de calcule

- Soit N le volume en ml de CuSO₄ utilisé pour titrage de contrôle.

- Soit n le volume en ml de CuSO₄ utiliser pour titrage de l'échantillon et du témoin.

- Soit t le titre exact de la solution CuSO₄.

$26,98 * t * (N-n) / X =$ Aluminium en mg/ml

$26,98 * t * (N-n) * 0,5 / X =$ Aluminium en mg/dose

$51 * t * (N-n) / X =$ (Al₂O₃) en mg/ml. (78)

Critères de validité

Les valeurs d'aluminium doivent être dans les limites déterminées dans la carte de contrôle.

Les valeurs obtenues pour chaque échantillon analysé doivent être dans les limites d'acceptabilité de chaque produit.

La déviation relative entre deux mesures doit être inférieure ou égale de 10%. (78)

V.2.5.9 Matériaux de référence

Un lot approprié du vaccin final qui a été évalué cliniquement doit être entièrement caractérisé en termes de composition chimique, de pureté, d'activité biologique et de séquence complète, et conservé pour être utilisé comme matériau de référence interne. Ce matériel doit être utilisé comme base pour l'évaluation de la qualité du produit pour les lots de production commerciale.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

A l'avenir, des étalons internationaux (IS), exprimés en Unités Internationales (UI), pourront être préparés par un centre collaborateur de l'OMS. Lorsqu'un tel SI sera disponible, il sera important de comparer le matériel de référence interne avec le SI, afin que l'UI puisse être attribuée et afin de valider pleinement les tests ou dosages de contrôle de qualité. De cette manière, les comparaisons peuvent être faites de manière plus fiable et moins variable chaque fois que de nouveaux matériaux de référence doivent être préparés.

L'expression des résultats dans une unité commune (telle que l'UI), le cas échéant, permettra également la comparaison des résultats d'essais obtenus auprès de différents laboratoires et pour différents produits contre le même agent pathogène basés sur des technologies identiques ou similaires (par exemple, différents vaccins à ARNm COVID-19). (78)

V.2.5.10 Échantillons conservés

Un nombre suffisant d'échantillons doit être conservé pour les études et les besoins futurs. Ces besoins peuvent inclure, mais sans s'y limiter, des investigations ou des développements de fabrication, des études non cliniques ou de futurs essais cliniques de transition. Un lot de vaccin utilisé dans un essai clinique pivot peut servir de matériel de référence et un nombre suffisant de flacons doit être réservé et stocké de manière appropriée à cette fin. Une planification préalable est nécessaire pour permettre la conservation d'un nombre approprié de conteneurs du lot de l'essai clinique pivot. (78)

V.2.5.11 Étiquetage

Les recommandations d'étiquetage fournies par l'OMS, Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques doivent être suivies selon le cas. L'étiquette du carton renfermant un ou plusieurs contenants finaux, ou la notice accompagnant le contenant, doit inclure, au minimum et comme convenu avec l'ANR :

- le nom du vaccin ;
- les noms et adresses du fabricant et du distributeur
- une mention précisant la nature et la teneur en adjuvant contenu dans une dose humaine, pour les vaccins à protéines recombinantes .exemple: le vaccin.

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

- le calendrier de vaccination et la ou les voies d'administration recommandées ;
- Le nombre de doses, si le produit est délivré dans un récipient multi dose ;
- Le nom et la concentration de tout agent de conservation ajouté ;
- Une déclaration sur la nature et la quantité, ou la limite supérieure, de tout antibiotique présent dans le vaccin ;
- La température recommandée lors du stockage et du transport ;
- La date d'expiration ;
- Tout schéma posologique spécial ;
- Contre-indications, avertissements et précautions, et informations sur l'utilisation concomitante du vaccin et sur les événements indésirables. (78)

V.2.5.12 Distribution et transport

Les recommandations fournies par l'OMS Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques appropriées pour un vaccin candidat doivent s'appliquer. Les expéditions doivent être maintenues dans des plages de température spécifiées, et les colis doivent contenir des moniteurs de chaîne du froid. (78)

V.2.5.13 Test de stabilité, stockage et date de péremption

Concernant la température de conservation et la date de péremption qui figurent sur les L'emballage secondaire doit être basé sur des preuves expérimentales et doit être soumis à l'ANR pour approbation. (78)

V.2.5.14 Stabilité

Des études de stabilité adéquates constituent une partie essentielle du développement de vaccins. La stabilité du produit final dans le récipient proposé pour l'utilisation doit donc être

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

déterminée et les résultats utilisés pour fixer une durée de conservation dans des conditions de stockage appropriées. Les paramètres susceptibles d'indiquer la stabilité doivent être mesurés. Ceux-ci peuvent inclure des paramètres tels que l'apparence (y compris les particules visibles et subvisibles). pour les vaccins à ARNm, la quantité d'ARNm, la puissance du vaccin, l'intégrité de l'ARNm, degré d'encapsulation, taille des particules, polydispersité et impuretés associées à l'ARNm et aux lipides. Les paramètres à mesurer doivent être décrits et les spécifications définies. Des études de stabilité en temps réel doivent être entreprises à cette fin, mais des études de stabilité accélérées à des températures élevées peuvent fournir des preuves complémentaires à l'appui de la stabilité du produit. Compatibilité du système conteneur-fermeture pour la stabilité au stockage. (78)

➤ Conditions de stockage

Le vaccin ne doit pas être entreposé pendant une durée et à une température supérieures à celles que le fabricant a démontrées comme étant compatibles avec une perte d'activité minimale avant d'être distribués par l'établissement de fabrication ou avant d'être sortis d'un site d'entreposage.

La durée maximale de stockage devrait être fixée avec l'approbation de l'ANR, sur la base des résultats des études de stabilité, et devrait être telle qu'elle garantisse que toutes les spécifications de qualité du produit final, y compris l'activité minimale indiquée sur le récipient ou l'emballage, sont respectées, maintenu jusqu'à la fin de la durée de conservation.

Si un stockage à long terme (par exemple, > 6 mois) à des températures supérieures au point de congélation est envisagé, cela peut nécessiter des tests analytiques supplémentaires pour évaluer l'oxydation potentielle des lipides ou d'autres changements similaires et l'impact résultant de ces changements sur la puissance. (78)

➤ Date d'expiration

La date de péremption doit être définie sur la base de la durée de conservation dans le récipient final et doit être étayée par des études de stabilité approuvées par l'ANR. La date de péremption doit être basée sur la date de mélange du vrac final, la date de remplissage ou la date du premier test d'activité valide sur le lot final et convenue avec l'ANR. (78)

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

V.2.6 Contrôle qualité après la livraison des vaccins

La qualité et la sécurité sont assurées par le respect des conditions de stockage et des dates de péremption. Comme pour tout médicament, des rappels peuvent intervenir en cas de doute avéré sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité d'un lot identifié après la commercialisation d'une dose, après évaluation d'un rapport bénéfice/risque défavorable, ou par mesure de précaution. Des déclarations de pharmacovigilance (systèmes de surveillance des effets secondaires des médicaments) peuvent également entraîner des rappels de lots de vaccins.(79)

Conclusion

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Conclusion

Dans une courte période, plusieurs vaccins ont été mis sur le marché, ils ont été administrés sur des dizaines de millions de personnes. Les résultats sont basés sur les données disponibles sur l'efficacité du vaccin et la sécurité estimée dans des études d'essais cliniques publiées. , la plupart des vaccins sont efficace à plus de 75% contre l'infection par le SRAS-CoV-2 qui est un pourcentage très appréciable.

Le vaccin a fait la preuve de son innocuité et de son efficacité chez des personnes présentant différentes affections associées à une majoration du risque de maladie grave. Parmi ces affections médicales, mentionnons l'hypertension, le diabète, l'asthme, les maladies pulmonaires, l'infection chronique (stable et contrôlée) par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les femmes enceintes et allaitantes

En général, les effets secondaires identifiés pour le vaccin COVID-19 sont les symptômes typiques de la plupart des vaccins précédents, et la plupart sont tolérés.

Des études sur l'innocuité des vaccins COVID-19 ont montré que ces vaccins n'ont aucun effet sur la monstration, la fertilité, la croissance et la puberté des adolescents.

Une surveillance de l'innocuité et de l'efficacité doivent être continuée après l'approbation du vaccin des contrôles rigoureux, et un suivi des effets indésirables des vaccins COVID-19 surtout l'anaphylaxie est indispensable à long terme pour décrire tous les effets indésirables sur la notice du vaccin.

Bien que l'efficacité, l'innocuité et la qualité de ces vaccins relèvent de responsabilité du fabricant, c'est surtout l'autorité nationale de contrôle, qui établit, indépendamment les procédures destinées à garantir la conformité des produits aux normes exigées

Les vaccins sont un outil essentiel dans la lutte contre la COVID-19, l'utilisation des outils à notre disposition présente des avantages clairs pour la santé publique et pour sauver des vies. L'inquiétude générée par l'efficacité et l'innocuité ne doit pas retarder la vaccination ; on doit se faire vacciner même si les vaccins pourraient être pas efficaces à 100% ou qu'ils peuvent causer des effets secondaires minimes. On doit utiliser les outils dont on dispose tout en continuant à les améliorer. Personne n'est en sécurité tant que tout le monde ne l'est pas.

Références bibliographiques

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Références bibliographiques

1. <https://www.iaea.org/fr/themes/covid-19>. [En ligne]
2. Vidal. <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html>. [En ligne]
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378507/>. [En ligne]
4. futura-sciences. <https://www.google.com/amp/s/www.futura-sciences.com/alternative/amp/glossaire/13502/>. [En ligne]
5. Clinisciences. <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-antigenes-proteines-5102.html>. [En ligne]
6. <https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point.html>. [En ligne]
7. https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.psychomedia.qc.ca%2Fflexique%2Fdefinition%2Fvaccin&h=AT00zQVClNA4tgP9S8oD_F-7TVVQMPLF8Ry3H7UKyJli0b3pFaxG4QPiEHqwbRWtQjHX7ZaprCBa-6B9HgF9WHy6MNI/ZKM0sGaHHMjxp0hR-0gn2AgsPPWI-bfi5fMO4SM-1lH8hZA. [En ligne]
8. inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/#cycle-viral-du-sars-cov-2>. [En ligne]
9. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. [En ligne]
10. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>. [En ligne]
11. <https://www.google.com/amp/s/www.science-et-vie.com/corps-et-sante/quest-ce-quun-variant-viral-69434.html/amp>. [En ligne]
12. <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. [En ligne]
13. <https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4329/5917611?login=false>. [En ligne]
14. https://www.lesechos.fr/cdn.ampproject.org/v/s/www.lesechos.fr/amp/1192447?amp_js_v=a6&_gsa=1&usqp=mq33IAQKKAFOArABIACAw%3D%3D#aoh=16559783131451&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&_tf=Source%2%A0%3A%20%251%24s&share=https%3A%2F%2Fwww.lese. [En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

15. sciencedirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2543343120300774> . [En ligne]
16. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603941/%23:~:text=%3DDans%2520ce%2520contexte%252C%2520la%2520plupart,rhinorrh%252C%2520pharyngite%2520et%2520douleurs%2520thoraciques.&ved=2ahUK> . [En ligne]
17. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338848> . [En ligne]
18. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603941/%23:~:text=%3DDans%2520ce%2520contexte%252C%2520la%2520plupart,rhinorrh%252C%2520pharyngite%2520et%2520douleurs%2520thoraciques.&ved=2ahUK> . [En ligne]
19. medalexpo. <https://www.medalexpo.fr/prod/ikbolo/product-128990-958347.html> . [En ligne]
20. <https://ccnmi.ca/publications/comprendre-les-tests-rt-pcr-et-leurs-resultats/> . [En ligne]
21. <https://www.iaea.org/fr/bulletin/comment-la-rt-pcr-en-temps-reel-permet-elle-de-detecter-le-virus-de-la-covid-19> . [En ligne]
22. <https://www.docdeclif.fr/planches/prelevement-nasopharynge> . [En ligne]
23. <https://conseil94.ordre.medecin.fr/content/has-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-technique-rt-pcr-prelevement-salivaire> . [En ligne]
24. <https://www.google.com/amp/s/www.latribune.fr/opinions/tribunes/le-test-salivaire-rapide-un-outil-majeur-pour-controler-l-epidemie-de-la-covid-880008.html%3famp=1> . [En ligne]
25. <https://deltametal.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19/#Tests-de-detection-du-virus-et-de-l-immunite> . [En ligne]
26. <https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html> . [En ligne]
27. elsevier. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences> . [En ligne]
28. <https://www.chu-mustapha.dz/prise-en-charge-des-patients-covid-19/> . [En ligne]
29. https://books.google.dz/books/about/URG_de_Garde_2021_2022.html?id=E38xEAAAOB-AJ&printsec=frontcover&source=kp_read_button&hl=fr&redir_esc=y . [En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

30. https://books.google.dz/books/about/URG_de_Garde_2021_2022.html?id=E38xEAAAOB AJ&printsec=frontcover&source=kp_read_button&hl=fr&redir_esc=y . [En ligne]
31. https://www.google.com/search?q=vaccin+astrazeneca&tbm=isch&ved=2ahUKEwj5yPXsisf4AhUI_hoKHWchCVUQ2-cCegQIABAC&oq=vaccuastrazeneca&gs_lcp=ChJtb2JpbGUtZ3dzLXdpei1pbWcQARgAMgQIABANMgQIABANMgQIABANMgQIABANMgQIABANOgQIABBDOgUIABCABFC8DFjqImDTK2gCcAB4AIABvgWIAf . [En ligne]
32. efurgence. <https://www.google.com/amp/www.efurgences.net/covid-19/226-vaccine2021.amp.html> . [En ligne]
33. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca> . [En ligne]
34. ansm. <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/vaxzevria-astrazeneca> . [En ligne]
35. who. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> . [En ligne]
36. https://www.google.com/amp/s/www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/covid-19-comment-le-vaccin-de-pfizer-s-est-impose-en-france_2149048.amp.html . [En ligne]
37. santé-canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech.html> . [En ligne]
38. ansm-santé. <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech> . [En ligne]
39. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech.html> . [En ligne]
40. <https://information.tv5monde.com/info/japon-163-million-de-vaccins-moderna-suspendus-cause-d-une-anomalie-421908> . [En ligne]
41. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/656-spikevax-covid-19-vaccine-moderna> . [En ligne]
42. <https://www.google.com/search?q=moderna+ansm&oq=moderna+ansm&aqs=chrome..69i57.5341j0j9&client=ms-android-oppo-rev1&sourceid=chrome-mobile&ie=UTF-8> . [En ligne]
43. <https://www.euractiv.fr/section/l-europe-dans-le-monde/news/la-slovaquie-utilisera-le-vaccin-sputnik-v/>[En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

44. <https://www.vidal.fr/actualites/26583-vaccin-gam-covid-vac-sputnik-v-plus-efficace-que-les-autres-vaccins-a-adenovirus-recombinant.html> . [En ligne]
45. <https://www.adt-international.com/fr/sinopharm-le-vaccin-chinois-reconnu-par-loms.htm> . [En ligne]
46. <https://www.who.int/fr/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations> . [En ligne]
47. article. <https://www.google.com/amp/s/amp.lefigaro.fr/sciences/prix-conservation-efficacite-l-article-pour-tout-connaître-des-différents-vaccins-20210121> . [En ligne]
48. <https://www.google.com/amp/s/amp.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/vaccin-covid-sinovac-efficacite-645157> . [En ligne]
49. <https://www.google.com/amp/s/amp.lefigaro.fr/sciences/prix-conservation-efficacite-l-article-pour-tout-connaître-des-différents-vaccins-20210121>. [En ligne]
50. <https://www.google.com/amp/s/amp.france24.com/fr/am%25C3%25A9riques/20210712-le-vaccin-johnson-johnson-pr%25C3%25A9sente-un-risque-accru-de-d%25C3%25A9velopper-le-syndrome-de-guillain-barr%25C3%25A9> . [En ligne]
51. [https://www.vidal.fr/actualites/26735-covid-19-le-vaccin-janssen-est-efficace-contre-les-formes-moderees-a-severes-y-compris-en-afrique-du-sud.html#:~:text=Le%2027%20f%C3%A9vrier%202021%2C%20%C3%A0,Janssen%20\(Joh nson%20%26%20Johnson\)](https://www.vidal.fr/actualites/26735-covid-19-le-vaccin-janssen-est-efficace-contre-les-formes-moderees-a-severes-y-compris-en-afrique-du-sud.html#:~:text=Le%2027%20f%C3%A9vrier%202021%2C%20%C3%A0,Janssen%20(Joh nson%20%26%20Johnson)) . [En ligne]
52. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/janssen.html> . [En ligne]
53. vidal. [https://www.vidal.fr/actualites/26735-covid-19-le-vaccin-janssen-est-efficace-contre-les-formes-moderees-a-severes-y-compris-en-afrique-du-sud.html#:~:text=Le%2027%20f%C3%A9vrier%202021%2C%20%C3%A0,Janssen%20\(Joh nson%20%26%20Johnson\)](https://www.vidal.fr/actualites/26735-covid-19-le-vaccin-janssen-est-efficace-contre-les-formes-moderees-a-severes-y-compris-en-afrique-du-sud.html#:~:text=Le%2027%20f%C3%A9vrier%202021%2C%20%C3%A0,Janssen%20(Joh nson%20%26%20Johnson)) . [En ligne]
54. <https://français.medscape.com/voirarticle/3608037> . [En ligne]
55. <https://www.google.com/amp/s/amp.france24.com/fr/afrique/20210130-en-alg%25C3%25A9rie-la-campagne-de-vaccination-anti-covid-19-d%25C3%25A9bute-%25C3%25A0-blida> . [En ligne]
56. https://www.lemonde.fr/afrique/article/2021/02/26/l-algerie-recoit-un-don-de-la-chine-de-200-000-doses-de-vaccin-le-variant-anglais-detecte-dans-le-pays_6071272_3212.html . [En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

57. <https://www.gavi.org/fr/actualites/media-room/arrivee-en-algerie-des-premieres-livraisons-de-vaccins-contre-la-covid-19> . [En ligne]
58. <https://www.gavi.org/fr/actualites/media-room/arrivee-en-algerie-des-premieres-livraisons-de-vaccins-contre-la-covid-19> . [En ligne]
59. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352901/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-2022.1-fre.pdf> . [En ligne]
60. https://www.google.com/imgres?imgurl=https://www.vesoul.fr/images/au-quotidien/dechets/dasri.jpg&imgrefurl=https://www.vesoul.fr/au-quotidien/collecte-des-dechets-de-soins.html&tbnid=h-0vTL5m_3rovM&vet=1&docid=vyBFyHG34O9qsM&w=720&h=1076&itg=1&hl=fr-DZ&. [En ligne]
61. <https://images.app.goo.gl/sNZof4Y1dEjPwkVP7> . [En ligne]
62. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.chu-mustapha.dz/wp-content/uploads/2021/02/5-Module-5-2-deroulement-de-la-seance-de-vaccination.pdf&ved=2ahUKEwiuoavi4p32AhUDRPEDHfUKCaUQFnoECAwQAQ&usg=AOvVaw36qUzUE5xx1dwbMyXbFkD> . [En ligne]
63. <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccinologie-pratique/contre-indications/> . [En ligne]
64. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350975/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-mRNA-1273-2021.3-fre.pdf&ved=2ahUKEwiYw-qWhPb3AhUxh_0HHSAXDlcQFnoECAgQAQ&usg=AOvVaw3Jw0GL-K0hBi4oc15Sj . [En ligne]
65. <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html> . [En ligne]
66. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1420671/retrieve&ved=2ahUKEwjKyqKL3az4AhUA8rsIHQ7NAtoQFnoECACQAQ&usg=AOvVaw0h6uYJb41ZDkuuC3gukMpC> . [En ligne]
67. <https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2021/covid19-vaccines-and-hiv> . [En ligne]
68. <https://www.inee.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/les-vaccins-protagent-contre-la-covid-19-mais-ne-sont-pas-infaillibles> . [En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

69. vidal. : <https://www.vidal.fr/actualites/27475-variants-de-sars-cov-2-quelle-efficacite-pour-les-vaccins-en-vie-reelle.html> . [En ligne]
70. <https://www.google.com/amp/s/www.ledauphine.com/amp/sante/2021/04/21/comment-est-evaluee-la-balance-benefices-risques-des-vaccins> . [En ligne]
71. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1123 . [En ligne]
72. who. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines> . [En ligne]
73. <https://www.canvax.ca/fr/reponses-aux-questions-des-professionnels-de-sante-sur-linnocuite-des-vaccins-contre-la-covid-19> . [En ligne]
74. <https://www.canvax.ca/fr/reponses-aux-questions-des-professionnels-de-sante-sur-linnocuite-des-vaccins-contre-la-covid-19> . [En ligne]
75. <https://www.who.int/fr/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness> . [En ligne]
76. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351395/WHO-2019-nCoV-vaccinesSAGE-recommendation-BNT162b2-2022.1-fre.pdf> . [En ligne]
77. <https://vaccinlic.com/index.php/112-peur-du-vaccin/plus-d-informations-peur/134-la-peur-des-composants-vaccinaux-en-detail> . [En ligne]
78. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15561> . [En ligne]
79. <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins> . [En ligne]
80. <https://www.canvax.ca/fr/reponses-aux-questions-des-professionnels-de-sante-sur-linnocuite-des-vaccins-contre-la-covid-19> . [En ligne]
81. <https://www.who.int/publications/m/item/evaluation-of-the-quality-safety-and-efficacy-of-messenger-rna-vaccines-for-the-prevention-of-infectious-diseases-regulatory-considerations> . [En ligne]
82. <https://www.realites-dermatologiques.com/2020/01/deux-techniques-phares-pour-la-detection-des-anticorps-circulants%E2%80%89western-blot-et-elisa/> . [En ligne]
83. http://www.perrin33.com/biochanalys/electroph/an-electrophorese_2.php . [En ligne]
84. <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/biomol/techgen/html/electrop.htm> . [En ligne]
85. https://www.researchgate.net/figure/General-schematic-of-Northern-blotting_fig1_318305214 . [En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

86. http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p06/wouessi_djewe_denis_p06.pdf. [En ligne]
87. <https://chimieanalytique.com/potentiometrie/>. [En ligne]
88. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03091995/document>. [En ligne]
89. <https://chimieanalytique.com/spectrometrie-masse/>. [En ligne]
90. <https://zenodo.org/record/2621019/files/190205.pdf?download=1>. [En ligne]
91. <https://vaccination-info-service.fr/eneralites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>. [En ligne]
92. <https://www.google.com/amp/s/information.tv5monde.com/info/quels-sont-les-differents-vaccins-administres-dans-le-monde-390154%3famp>. [En ligne]
93. <https://www.google.com/amp/s/information.tv5monde.com/info/quels-sont-les-differents-vaccins-administres-dans-le-monde-390154%3famp>. [En ligne]
94. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-knowwho>. [En ligne]
95. <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-proteine-de-membrane-5136.html>. [En ligne]
96. <https://www.gavi.org/fr/actualites/media-room/arrivee-en-algerie-des-premieres-livraisons-de-vaccins-contre-la-covid-19>. [En ligne]
97. <https://www.chu-mustapha.dz/protocole-de-prise-en-charge-covid-19-mise-a-jour-le-14-juillet-2020/>. [En ligne]
98. <https://covidvax.live/fr/location/dzat>. [En ligne]
99. <https://www.occitanie.ars.sante.fr/vaccin-covid-19-la-dose-de-rappel-pour-qui-et-ou>. [En ligne]
100. <https://www.vidal.fr/actualites/28766-efficacite-de-la-troisieme-dose-contre-omicron-la-guerre-des-clones.html>. [En ligne]
101. <https://www.vidal.fr/actualites/28051-efficacite-des-vaccins-covid-19-un-risque-de-formes-graves-divise-par-9-selon-2-etudes-francaises.html#:~:text=Deux%20%C3%A9tudes%20r%C3%A9centes%20du%20groupement,de%2050%20ans%20en%20France>. [En ligne]
102. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18316&ved=2ahUKEwjil7zZo436AhURrKQKHUOwBHcQFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw342hEe1eR3tX2zl-mHwbns>. [En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

103. <http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/vaccin>. [En ligne]
104. <https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html>. [En ligne]

VACCINS ANTI-COVID-19, EFFICACITE, INNOCUITE ET CONTROLE QUALITE

Résumé

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le virus SRAS-CoV2, est apparue dans le monde depuis décembre 2019. Sa propagation ne peut être ralentie que par un certain degré de restriction, et un retour à la vie normale n'est possible que si des stratégies de vaccination sont mises en œuvre pour obtenir une immunité collective.

La vaccination apporte l'espoir de contrôler cette pandémie et la mise au point des vaccins efficaces est essentielle pour prévenir d'autres morbidités et mortalités.

Mots clés :

Coronavirus, COVID-19, vaccination, virus SRAS-COV-2, Vaccins, pandémie.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV2, has been raging around the world since December. The spread of COVID-19 can only be solved by some degree of restriction, and a return to normal life is only possible if vaccination strategies are implemented to achieve herd immunity.

Vaccination brings hope to control this pandemic and the development of effective vaccines is essential to prevent other morbidities and mortalities.

Key words :

Coronavirus, COVID-19, vaccination, SARS-COV-2 virus, vaccines, pandemic.

ملخص

انتشر مرض فيروس كورونا 2019 ((COVID-19)، الناجم عن فيروس SARS-CoV2، في العالم منذ ديسمبر 2019 حيث لا يمكن نوقف انتشار هذا المرض إلا بدرجة معينة من التقييد، يمكن احتواءه إلى حد ما، والعودة إلى الحياة الطبيعية عن طريق تنفيذ استراتيجيات اللقاح لتحقيق المناعة الجماعية.

يعطي التطعيم الأمل في السيطرة على هذه الجائحة ويعد تطوير لقاحات فعالة امرا ضروريا للتقليل من انتشاره والحد من نسبة الوفيات.

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا، كوفيد 19، تلقيح، فيروس SARS-COV-2، لقاحات، وباء.