

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention du diplôme de
doctorat en pharmacie

Sous le thème :

Les Vaccins Anti-COVID-19

Soutenu : 20/09/2022

Présenté par :

Harfouche Zahra

Lahlah Asma

Hamdane Rafi

Encadré Par : Pr.D.MOHAMMEDI

Co-encadre par : Pr. S. OUKID

Jury d'évaluation

Président : Pr M. BOUDJELLA

MCA en immunologie médicale

Examinatrice : Pr O. BENAZIZ

MC A en pharmacie galénique

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

Tout d'abord on commence par dire Al hamdoulilah et on remercie ALLAH

Tout puissant de nous avoir donné santé et volonté

pour entamer et de terminer ce mémoire

À notre chère promotrice **Pr D. MOHAMMEDI :**

Ce fut un grand honneur de travailler avec vous. Merci pour votre gentillesse et votre aide durant cette année, merci également pour votre expérience et conseils particulièrement précieux dont nous avons pu bénéficier.

On veut juste que vous le sachiez madame, cela a été très intéressant de travailler avec vous.

À notre Co-promotrice **PrS. OUKID :**

Votre présence au sein de ce travail constitue pour nous un grand honneur, on tient à vous remercier pour votre présence, pour votre lecture attentive de la thèse.

Au Président de jury : **Pr M. BOUDJELLA :**

On vous remercie de présider ce jury et d'apporter votre regard à ce travail, par ce message, on vous adresse notre profond respect.

À notre examinatrice : **Pr. O. BENAZIZ :**

On voudrait vous remercier chaleureusement, nous vous sommes reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail a ceux que me sont chers.

A ma très chère mère

Aucune dédicace, chère mère, ne pourra jamais expliquer pleinement la profondeur de mes sentiments pour vous ; au contraire, votre dévotion m'a servi d'inspiration. Vous avez gardé un œil sur mes mouvements et vous vous êtes tendrement occupée de moi ; vos prières et vos bénédictions m'ont grandement aidée dans mes études. Je prie le Dieu tout-puissant de vous accorder une longue vie, une bonne santé et du bonheur.

A mon cher père :

Qui m'as appris l'esprit critique et d'exprimer mes idées en toute liberté ainsi qu'as nos profonds débats qui ont fait de moi l'homme d'aujourd'hui.

A mon très cher frère firand :

Qu'on a grandi ensemble jour après jour loins de notre famille dans le meilleur et dans le pire avec toutes les difficultés et les problèmes ainsi qu'au bons moments, a celui avec qui j'ai partagé mes malheurs et mes angoisses, mes joies et mes bonheurs. Tu es mon meilleur et unique ami et tu le resteras pour toujours je t'aime .

A ma petite sœur Madeline :

A celle qui a grandie loin de moi mais qui restera toujours mon petit rayon de soleil, ce fût un honneur pour moi que je sois ton idole en espérant que ce modeste travail soit un acte de fierté pour toi.

A la mémoire de mon grand père

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

Hamdane Rafi

Je dédie ce travail

A ma mère , pour son amour ,

Ses encouragements et ses sacrifices

*A mon père , pour son soutien , son affection et la
confiance qu'il m'a accordé*

*Je tiens à remercier mes très chers frères pour leur
motivation surtout ma sœur*

*Un grand merci pour ma chère binôme zahra et pour sa
persévérance*

Merci à mon trinôme rafi

afin de mieux accomplir et réussir ce modeste travail .

Lahlah Asma

*Avant tout, je remercie le bon dieu le tout puissant qui m'a donné l'envie,
le courage et la force pour mener à terme ce travail.*

*à mes parents, à qui je dédie ce mémoire vous avez toujours été là pour
m'épauler. Je ne serai pas là sans vous, aujourd'hui je vous dois beaucoup.*

A MA mère ,AICHA

*Merci MOM, d'être le meilleur médecin, la plus grande enseignante, la
meilleure chef du monde. Parce que les valeurs que vous m'avez enseignées
m'ont permises de toujours me dépasser, Je ne vous remercierai jamais
assez.*

A MON père AMEUR,

*Dans un monde où les gens aiment les conditions, au fond de moi, j'ai
toujours su que votre amour pour moi était inconditionnel. Merci beaucoup
pour les ailes que vous m'avez données, pour m'avoir appris à me lever et
à élargir mes horizons vers les cieux. Merci papa.*

*A SARA, toi qui partages mon quotidien, armée de courage et de patience,
je ne te remercierai jamais assez pour ta bienveillance, ton courage, et tes
ambitions qui m'inspirent toujours.*

*A NESRINE, Tu as toujours la bonne blague au bon moment. J'adore
parler avec toi. Tu es toujours là pour moi. Je te remercie de faire partie
de ma vie.*

*A SAAD, Quand je pense à tout ce qui nous lie et à l'importance que tu as
pour moi, je me dis que j'ai bien de la chance d'avoir dans la vie un frère
comme toi.*

*A BAKI, tu es le dernier que j'ai remercie mais le premier dans mes
pensées, je te remercie d'être là.*

A ma grand-mère MOUBARAKA, Merci d'être une étoile qui continuera à éclairer nos vies.

A mon trinôme, ASMA et RAFI ,Votre aide a rendu le travail plus facile et plus agréable. J'apprécie vraiment votre temps et vos efforts.

Merci également aux membres de ma famille, aux membres de mon équipe de volley-ball et aux personnes formidables à qui j'ai la chance de les rencontrer, a docteur Rezkallah, a ceux qui m'ont soutenue de prés ou de loin.

merci

Harfouche Zahra

Tables des matières

TABLES DES MATIÈRES	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	15
CHAPITRE I : GENERALITES	16
1 SARS-COV-2	17
1.1 ORIGINE	17
1.2 CLASSIFICATION	17
1.3 STRUCTURE ET ORGANISATION GÉNOMIQUE	18
1.4 CYCLE DE MULTIPLICATION	20
1.5 PHYSIOPATHOLOGIE	21
1.5.1 TRANSMISSION	21
1.5.2 PATHOGÉNIE	22
1.6 VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE	22
1.7 IMMUNITÉ	26
1.7.1 RAPPELS SUR LA RÉPONSE IMMUNITAIRE	26
1.7.2 IMMUNITÉ HUMORALE	27
1.7.3 IMMUNITÉ CELLULAIRE	28
1.7.4 CYTOKINES	31
1.8 IMMUNITÉ ANTI-COVID-19	31
CHAPITRE II:VACCINS ANTI-COVD-19	38
2 VACCINS	39
2.1 DÉFINITION DES VACCINS	39
2.2 PRINCIPE DES VACCINS	39
3 VACCINS ANTI-COVID-19	39
3.1 TYPES DE VACCINS	39
3.1.1 TECHNOLOGIES CLASSIQUES	40

3.1.2	NOUVELLES TECHNOLOGIES	41
3.2	CONSERVATION DES VACCINS	44
3.3	AVANTAGE ET INCONVÉNIENTS DES VACCINS ANTI-COVID-19	45
4	RÉACTION IMMUNITAIRE AUX VACCINS ANTI-COVID-19	46
4.1	RÉACTION IMMUNITAIRE AUX VACCINS INACTIVÉS	46
4.2	RÉACTION IMMUNITAIRE AUX VACCINS A VECTEUR VIRAL	46
4.3	RÉACTION IMMUNITAIRE AUX VACCINS A PROTÉINE RECOMBINANTE	47
5	DÉVELOPPEMENT ET PRODUCTION DES VACCINS ANTI-COVID-19	47
5.1	DÉVELOPPEMENT DES VACCINS	47
5.2	PRODUCTION DES VACCINS ANTI-COVID-19	50
5.2.1	VACCINS INACTIVÉS	50
5.2.2	VACCIN A PROTÉINE RECOMBINANTE	52
5.2.3	VACCIN A VECTEUR VIRAL	53
5.2.4	VACCIN À ARN MESSAGER	53
6	CONTRÔLE QUALITÉ DES VACCINS ANTI-COVID-19	54
7	INDICATION ET CONTRE-INDICATIONS DES VACCINS ANTI- COVID-19	54
7.1	INDICATION DES VACCINS	54
7.2	CONTRE-INDICATION DES VACCINS ANTI-COVID-19	54
8	CAMPAGNE DE VACCINATION	55
8.1	LE COVAX	55
8.2	INSTALLATION COVAX	55
9	RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE CONTRÔLE QUALITÉ DES VACCINS ANTI-COVID-19	56
10	RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PROMOTION DE VACCINATION ANTI-COVID-19 À L'HÔPITAL ET A L'OFFICINE	56
10.1	RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PROMOTION DES VACCINS ANTI-COVID-19 À L'OFFICINE	56
10.2	RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PROMOTION DE VACCINATION ANTI-COVID-19 À L'HÔPITAL	58
10.3	RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PROMOTION DES VACCINS ANTI-COVID AUTANT QU'EXPERT PHARMACEUTIQUE	58
	CONCLUSION	60
	ANNEXES	61
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69

Liste des abréviations

ACE2	Angiotensin-ConvertingEnzyme 2.
AcN	AnticorpsNeutralisants
Ac	Anticorps.
ADN	Acide DésoxyriboNucléique.
ADE	Antibody-DependantEnhancement
AEX	Anion-EXchange .
Ag	Antigène.
AMC	AbsoluteMonocyte Count.
ARNt	Acide Ribonucléique de transfert.
ARN	Acide Ribonucléique.
BAFF	B-cell Activating Factor Family
BCR	BCellReceptor
CCR7	C-C Chemokine Receptor type 7
CCL2	Chemokine (C-C motif) Ligand 2
CD	Cluster of Differentiation
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CoV	CoronaVirus
COVID-19	Corona Virus Disease appeared in 2019
COVAX	COVID-19 Vaccines Global Access
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CRF2-4	Cytokine Receptor Family class 2
CXCL10	C-X-C motif ChemokineLigand 10
GOI	Gene Of Interest
HPLC	High Performance LiquidChromatography
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IFN- γ	Interféron Gamma
IgG	ImmunoglobulinG
IgM	ImmunoglobulinM

IL	InterLeukine
IL-12R β 2	InterLeukine-12Receptor β 2
MERS	Middle East RespiratorySyndrome
MVA	Manual Vacuum Aspiration
NRM	Non-ReplicatingMessenger
NK	Natural killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PIMS	PaediatricInflammatoryMultisystemSyndrome
PVP-1	Poly Vinyl Pyrrolidone-1
RBD	Récepteur-Binding Domain
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus2
SRAS	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SAM	Self-AmplifyingMessenger
STT	Syndrome Thrombotique et Thrombocytopénique
TCGF	T-Cell Growth Factor
Tfh	Tfollicularhelper
TLR	Toll-LikeReceptors
TMPRSS2	Transmembrane Protease Serine 2
TNF	TumorNecrosisFactor
VLP	Virus LikeProtein
VOI	Variant Of Interest
VOC	Variant Of Concern
VSV	VesicularStomatitisVirus
VUM	Variant Under Monitoring
UTR	Untranslated Transcribed Region
UV	Ultra-Violet

Liste des figures

FIGURE 1: CLASSIFICATION DES CORONAVIRIDAE	18
FIGURE 2: STRUCTURE D'UN CORONAVIRUS	19
FIGURE 3: ORGANISATION GÉNOMIQUE DU SARS-CoV-2	19
FIGURE 4: PÉNÉTRATION DU SARS-CoV-2 DANS LA CELLULE	20
FIGURE 5 : CYCLE DE TRANSMISSION DU SARS-CoV-2	21
FIGURE 6 : PATHOGÉNIE DU SARS-CoV-2	22
FIGURE 7: EXEMPLE DE MUTATIONS DE VARIANTS DU SARS-CoV-2	23
FIGURE 8 : VARIANT OMICRON ET SES SOUS LIGNÉES DÉNOMMÉES BA	25
FIGURE 9: MÉCANISMES DE DÉFENSE DANS L'ORGANISME	26
FIGURE 10: FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE (IMMUNITÉ ADAPTATIVE)	27
FIGURE 11 : RÔLE DES LYMPHOCYTES B DANS LA RÉPONSE HUMORALE PRIMAIRE ET SECONDAIRE	28
FIGURE 12: LE RÔLE DES CELLULES DENDRITIQUES -INITIATEUR DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE CELLULAIRE	29
FIGURE 13: MACRO PINOCYTOSE	30
FIGURE 14: PROFILS CYTOKINIQUES DES LYMPHOCYTES TCD4+ DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE CELLULAIRE.	30
FIGURE 15 : SARS-CoV-2 À LA SURFACE DES CELLULES ÉPITHÉLIALES RESPIRATOIRES	32
FIGURE 16: ILLUSTRATION D'UNE ALVÉOLE PULMONAIRE-Y-COMPRIS LES CELLULES PNEUMOCYTES 2 PENDANT LA COVID-19	32
FIGURE 17: MÉCANISME DE SYNDROME DE LIBÉRATION DES CYTOKINES	33
FIGURE 18: RÉPONSE IMMUNITAIRE CONTRE UNE INFECTION VIRAL GÉNÉRIQUE	34
FIGURE 19: LA RÉPONSE IMMUNITAIRE CONTRE UNE INFECTION SARS-CoV-2 MODÉRÉE	35
FIGURE 20: REPONSE IMMUNITAIRE CONTRE UNE INFECTION GRAVE OU MORTELLE PAR LE SARS-CoV-2	35
FIGURE 21 : STRUCTURE DES DOMAINES VARIABLES DE L'ANTICORPS (VIOLET) EN COMPLEXE AVEC LE DOMAINE DE LA PROTÉINE S IMPLIQUÉ DANS LA FIXATION AU RÉCEPTEUR DU SARS-CoV-2 (RBD, RECEPTOR BINDING DOMAIN; JAUNE	36
FIGURE 22: FONCTIONNEMENT DU VACCIN A VIRUS INACTIVÉ	40
FIGURE 23 : CIBLE VACCINALE DES VACCINS RECOMBINANTS	41
FIGURE 24 : FONCTIONNEMENT DES PARTICULES RECOMBINANTS POUR BLOQUER UNE INFECTION DE SARS-CoV-2	41
FIGURE 25 : PRINCIPE DU VACCIN ANTI-COVID-19 À ARN MESSAGER.	42
FIGURE 26 : DEUX TYPES DE CONSTRUCTION POSSIBLES DANS UN VACCIN À ARNm	43
FIGURE 27: FONCTIONNEMENT DES VACCINS À VECTEUR	44
FIGURE 28 : PROCÉDURE DE FABRICATION DES VACCINS	48
FIGURE 29 : COMPARAISON DE DÉVELOPPEMENT DES VACCINS TRADITIONNELS ET DES VACCINS ANTI-COVID-19.	49
FIGURE 30 : DÉVELOPPEMENT ACCÉLÉRÉE DES VACCINS ANTI-COVID-19	49
FIGURE 31 : DIFFÉRENTES PHASES CLINIQUES DE DÉVELOPPEMENT DU VACCIN ANTI-COVID-19	50
FIGURE 32: PRODUCTION DE VACCIN INACTIVÉ.	51
FIGURE 33 : PLATEFORMES D'INACTIVATION VIRAL DES VACCINS.	51
FIGURE 34 : FABRICATION D'ADÉNOVIRUS MODIFIÉ EN LABORATOIRE.	53

Liste des tableaux

TABLEAU 1: VARIANTS PRÉOCCUPANTS CIRCULANTS ACTUELLEMENT	24
TABLEAU 2: EVALUATION DES RISQUES POUR LES SOUS- LIGNÉES BA.4 ET BA.5.	25
TABLEAU 3 : CARACTÉRISTIQUES DE LA RÉPONSE HUMORALE PRIMAIRE ET SECONDAIRE A	28
TABLEAU 4 : CERTAINES CYTOKINES INTERVENANT DANS LA RÉACTION IMMUNITAIRE.	31
TABLEAU 5 : RESUME LES CONDITIONS DE CONSERVATION	48
TABLEAU 7 : AVANTAGE ET INCONVÉNIENTS DES VACCINS ANTI-COVID-19	49

Résumé :

La pandémie de Covid-19 due à un virus de la famille de coronavirus le Sars-Cov-2 sévit partout dans le monde et met à rude épreuve les constructions scientifiques pour un développement accéléré des vaccins contre le Sars-Cov-2.

Différentes technologies vaccinales sont utilisées comme vaccins contre la Covid-19. Elles sont de 2 types :

Technologie classique constitue de vaccin inactivé dont le principe est d'injecter le virus Sars-Cov-2 inactivé par des méthodes chimiques ou physiques et de vaccin à protéine recombinant qui est basée sur l'injection de protéine S avec un adjuvant.

Nouvelle technologie utilisée dans les vaccins à vecteur viral, ces vaccins utilisent un Adénovirus comme vecteur du génome de la protéine cible S et vaccin à ARN messager dont le principe est d'injecter un ARN messager qui va ensuite traduire en protéine S Spike.

Le vaccin contre le Covid-19 induit une réponse immunitaire qui confère initialement des niveaux élevés de protection contre la maladie symptomatique du Covid-19

Le pharmacien joue un rôle crucial dans le contrôle qualité et la promotion des vaccins anti-Covid-19 .

Abstract

The Covid-19 pandemic due to a virus from coronavirus family the Sars-Cov-2, who was raging all over the world and is putting a strain on scientific construction for accelerated development of vaccines against Sars-cov-2.

Different vaccine technologies are used as vaccines against Covid-19. They are of 2 types:

Classic technology constitutes of inactivated vaccines, the principle of which is to inject the inactivated Sars-Cov-2 virus by chemical or physical methods, and recombinant protein vaccines, which are based on the injection of protein S with an adjuvant.

New technology is used in viral vector vaccines, these vaccines use an Adenovirus as a vector of the genome of the target protein S, and in vaccine of messenger RNA whose principle is to inject a messenger RNA which will then translate into protein S Spike.

The Covid-19 vaccine induces an immune response that initially confers important levels of protection against symptomatic Covid-19 disease

The pharmacist has a crucial role in quality control and the promotion of anti-Covid-19 vaccines.

انتشرت جائحة كورونا الناجمة عن فيروس من عائلة فيروس كورونا في جميع أنحاء العالم ووضعت ضغطاً على البناء العلمي لتسريع تطوير لقاحات ضد فيروس سارس كوف 2.

التكنولوجيا الكلاسيكية تتكون من لقاحات: هناك عدة انواع من التكنولوجيات المستعملة في لقاحات ضد كورونا 19، و هم نوعان غير مفعلة مبدؤها حقن فيروس سارس كوف 2 غير مفعل بطرق كيميائية او فيزيائية و لقاحبروتيني يعتمد على حقن البروتين س مع مضاف

التكنولوجيا الجديدة المستخدمة تتكون من لقاحات ناقلات الفيروس ، تستخدم هذه اللقاحات فيروسات ادينو فيروس كناقل للجينوم البروتين المستهدف س و اللقاح الحمض ريبوزي النووي الرسول الذي يتمثل مبدأه في حقن الحمض الريبوزي والذي سيتم بعد ذلك إلى بروتين س

يحفز لقاح استجابة مناعية تمنح في البداية مستويات عالية من الحماية ضد مرض المصحوب بأعراض كوفيد 19

للصيدلي دور حاسم في مراقبة الجودة والترويج للقاحات المضادة لـ كوفيد 19

INTRODUCTION

En décembre 2019 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a été alertée à propos de plusieurs cas de pneumonies à Wuhan, en Chine. Le 7 janvier 2020, l'OMS a confirmé qu'un virus de la famille des coronavirus était responsable de cette maladie, la COVID-19. En quelques semaines, l'infection s'est étendue à travers le monde. Le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré que la COVID-19 était devenue une pandémie. Depuis, celui-ci continue de rage, et les taux de morbidité et de mortalité continue de croître dans le monde. Cela met en lumière l'urgence à travers le monde scientifique l'industrie pharmaceutique, les gouvernements les organismes comme l'OMS et les instituts scientifiques ont unis leurs forces de développer et de rendre accessibles des vaccins, sûres et efficaces, ainsi que d'assurer leur développement rapide et équitable. [1]

Les vaccins constituent un maillon fort dans la prévention de la COVID -19 ce qui nous a motivés à prendre ce travail pour montrer les différentes plateformes vaccinales existantes qui s'élargissent à certains vaccins modernes non utilisés avant cette pandémie.

CHAPITRE I : GENERALITES

1 SARS-CoV-2

Les coronavirus (CoV) sont des virus qui infectent plusieurs espèces. Les premiers se rapportent aux animaux et n'ont d'abord pas reçu l'appellation « coronavirus », apparue plus tardivement dans le premier rapport du comité international de taxonomie virale (ICTV) en 1971. En 1968, le terme « coronavirus » fait officiellement son apparition dans la revue *Nature*. Ce nouveau groupe de virus se définit alors, à partir de critères essentiellement morphologiques. Il faut attendre mars 2003, et l'identification du coronavirus le SARS-CoV-2 qu'est l'agent infectieux responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) pour que les coronavirus suscitent l'intérêt de la communauté médicale et scientifique. Le MERS-CoV apparaît en 2012 au Moyen-Orient et le SARS-CoV-2 se trouve à l'origine de la première pandémie infectieuse du XXI^e siècle [2].

1.1 Origine

L'origine de SARS-CoV-2 ne s'avère pas totalement connue, mais ils se révèlent particulièrement fréquents chez les chauves-souris. Le SARS-CoV-2 présente une homologie de 96 % avec cette espèce. Ils ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèce pour infecter l'homme. Les chercheurs pensent que la transmission a eu lieu par le biais d'un hôte intermédiaire : le pangolin qui présente une similitude de 91 % avec le SARS-CoV-2 [1].

1.2 Classification

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres [2]. En janvier 2020, un nouveau bêta coronavirus, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère (Figure 1) [3-4].

Order: *Nidovirales*

Family: *Arteriviridae*

Family: *Roniviridae*

Family: *Mesoniviridae*

Family: *Coronaviridae*

Subfamily: *Torovirinae*

Subfamily: *Coronavirinae*

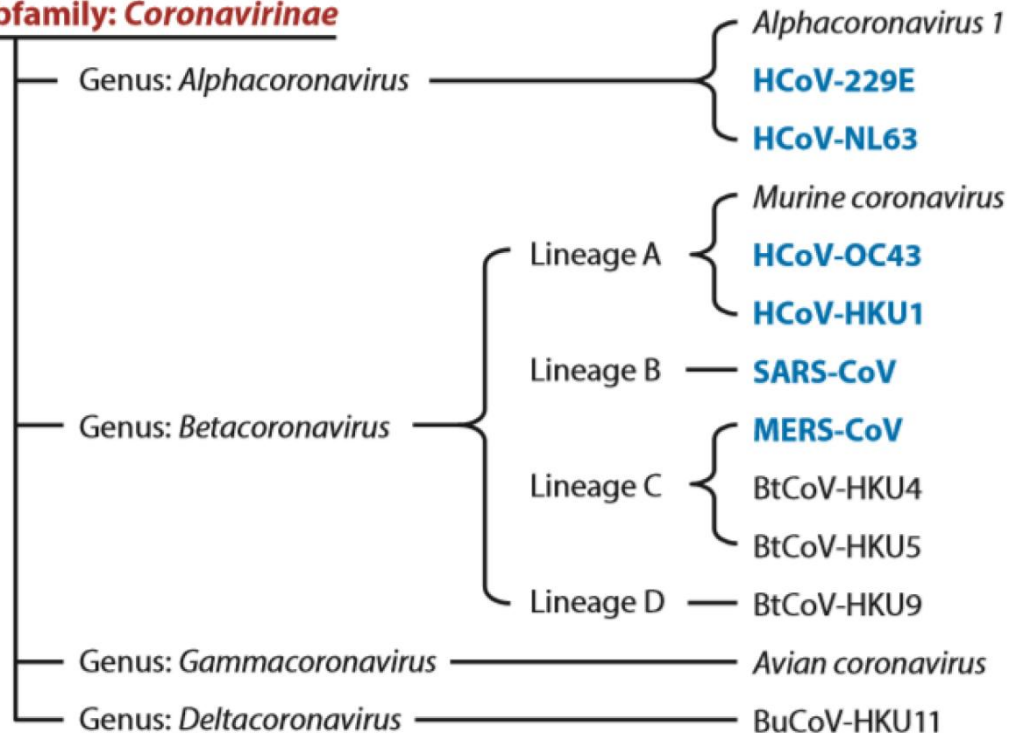


Figure 1: Classification des Coronaviridae[5]

1.3 Structure et organisation génomique

Les coronavirus sont des virus enveloppés à capsid hélicoïdale, ils mesurent 80 à 220 nanomètres (nm) de diamètre. Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive. La taille du génome s'élevant à près de 30 kb, le classe comme le plus grand des génomes des virus à ARN. Il comporte un grand transcrit se traduisant en 27 protéines coupées par des protéases. Ces protéines réalisent la structure du virus et permettent la réplication virale. Outre ce grand transcrit, le génome comporte également quatre gènes de l'extérieur vers l'intérieur : la glycoprotéine Spike (aussi appelée « protéine spicule » ou « protéine S »), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de matrice (M) et la nucléocapside (N). L'enveloppe virale porte à sa surface de hautes projections comportant la protéine de surface S qui est constituée de trimère donnant un aspect en couronne (d'où le préfixe latin « corona ») à la particule virale (Figure2et3).

CetteprotéinetrimériqueS est la source principale de toutes les cibles antigéniques majeures des vaccins à ce jour[6].

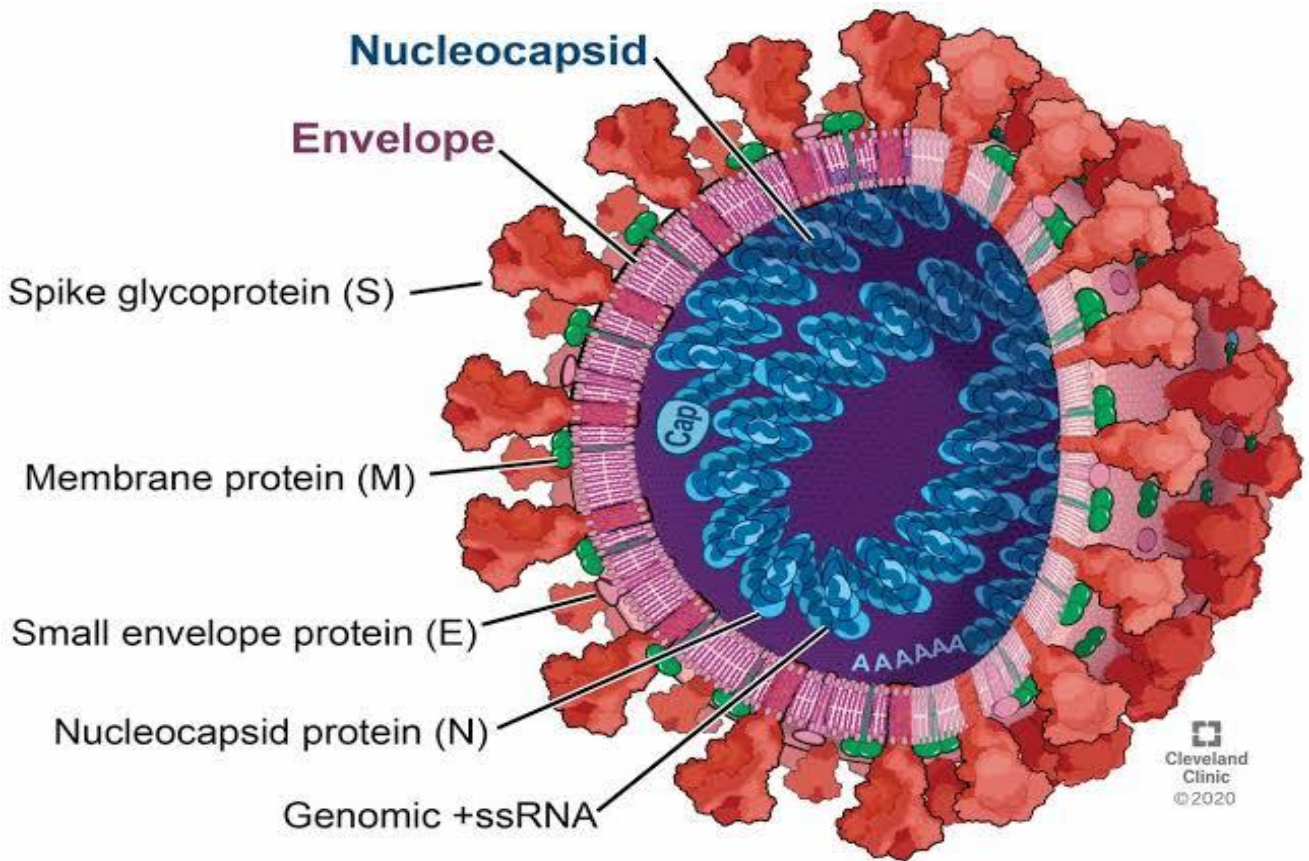


Figure 2: Structure d'un coronavirus[7]

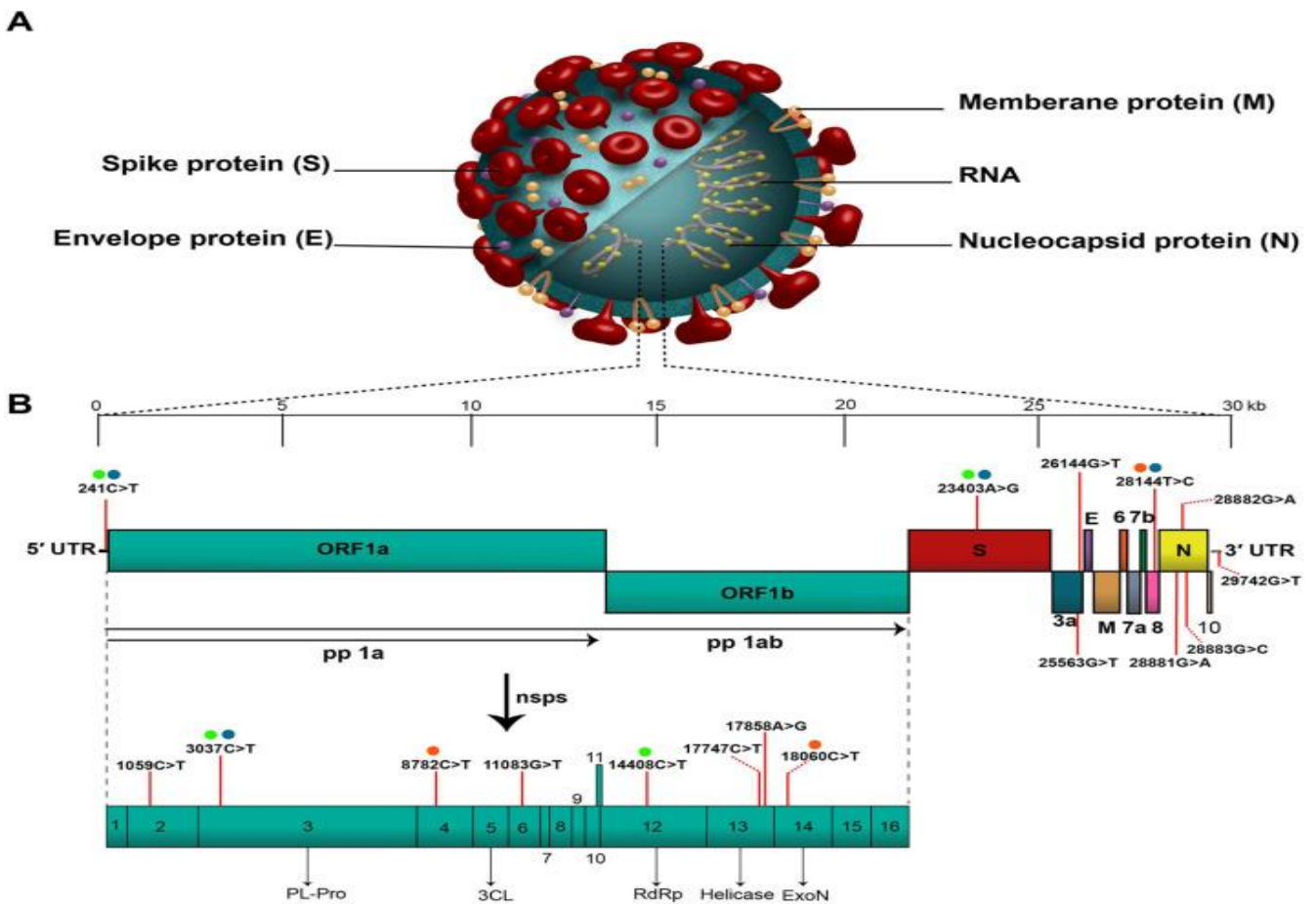


Figure 3: Organisation génomique du SARS-CoV-2[8]

1.4 Cycle de multiplication

La première étape de ce processus consiste dans l'entrée du matériel viral dans le cytoplasme après franchissement de la membrane cellulaire. La protéine S se lie au récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) que l'on trouve à la surface des pneumocytes, cellules endothéliales, cellule de l'endocarde, du foie et de façon importante dans l'intestin. Le SARS-Cov-2 peut ainsi se lier à plusieurs tissus chez une même personne. Ceci explique rassemblement l'existence de symptômes extra pulmonaires, mais le mécanisme pour lequel les récepteurs ACE2 sont activés au niveau de ces organes reste à déterminer (Figure 4)[9].

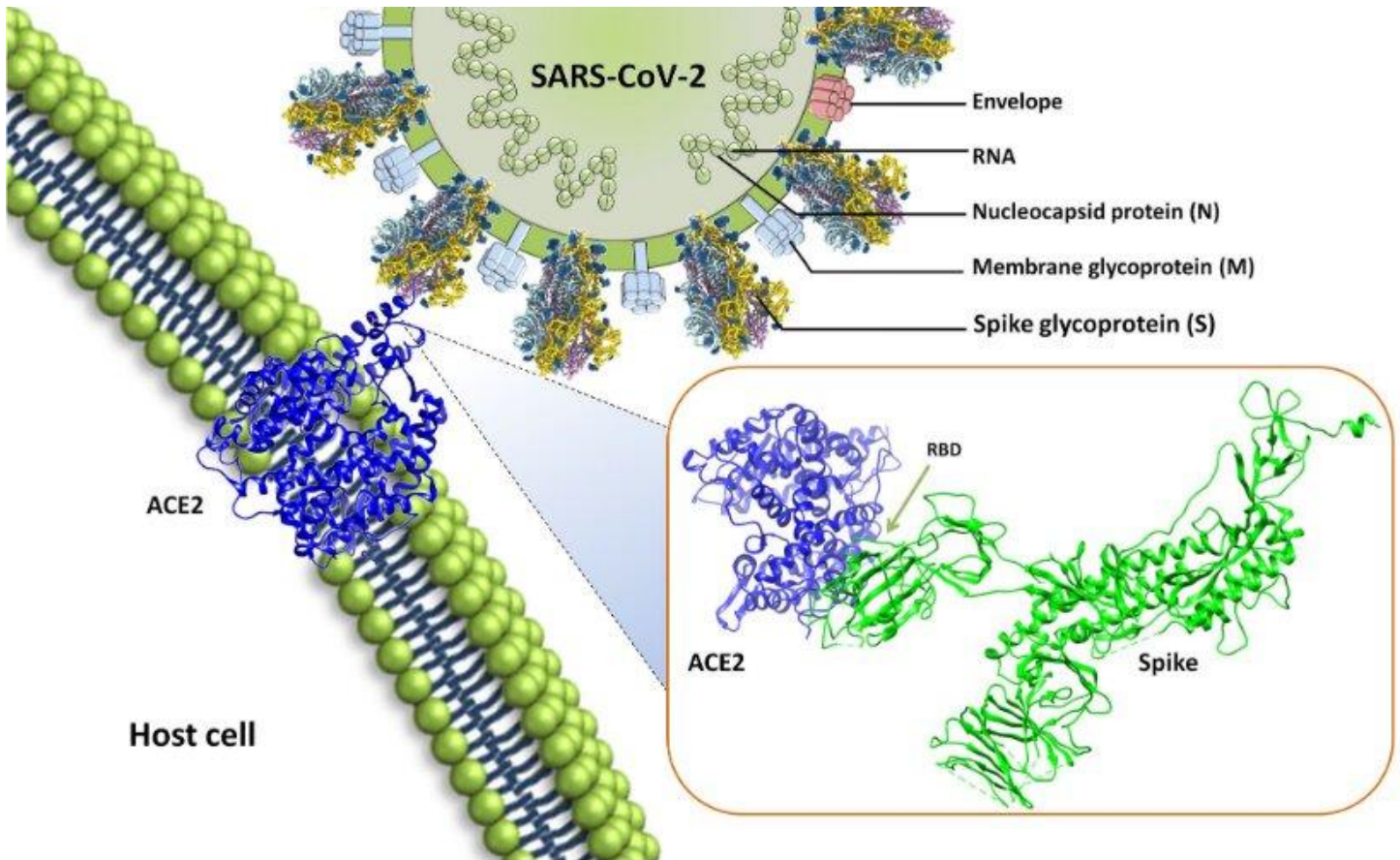


Figure 4: Pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule[10]

Après fixation à l'ACE2, la spicule virale (S) est coupée en deux parties par une protéase (enzyme qui coupe les protéines) de la cellule hôte. Cet événement moléculaire s'avère nécessaire pour exposer une partie de la séquence polypeptidique de S appelée « peptide de fusion » qui s'insère dans la membrane cellulaire. S'ensuit un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront ensuite. Parmi ces protéases, la molécule TMPRSS2 qui présente à la surface de la cellule permet la fusion du virus avec la membrane plasmique de la cellule hôte. Le virus peut également entrer par « endocytose » : la fixation de Spike à ACE2 va induire une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un « endosome » où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment, permettant de déclencher la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale[11].

La pénétration du virus à l'intérieur de la cellule libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus.

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner la machinerie cellulaire de production de protéines au profit de la synthèse de ses propres composants. L'ARN viral se traduit par l'intermédiaire des ribosomes. Ce processus met en jeu les ARN de transferts cellulaire (ARNt) qui mettent en correspondance un « codon » de trois nucléotides et un acide aminé donné. L'étape finale de la réplication virale après maturation et assemblage des protéines en capsides ensuite en nucléocapsides par l'intégration de l'ARN viral permet la synthèse de nouvelles particules virales. Ces dernières sont libérées de la cellule infectée par exocytose[12].

1.5 Physiopathologie

1.5.1 Transmission

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales peuvent infecter un sujet soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Ces gouttelettes peuvent se retrouver sur des surfaces où le virus demeure viable. En effet, le virus survit jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. Le virus peut se retrouver dans des liquides biologiques à l'instar des selles, toutefois le risque de transmission fécale du virus n'a pas encore été prouvé. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés (Figure 5)[3].

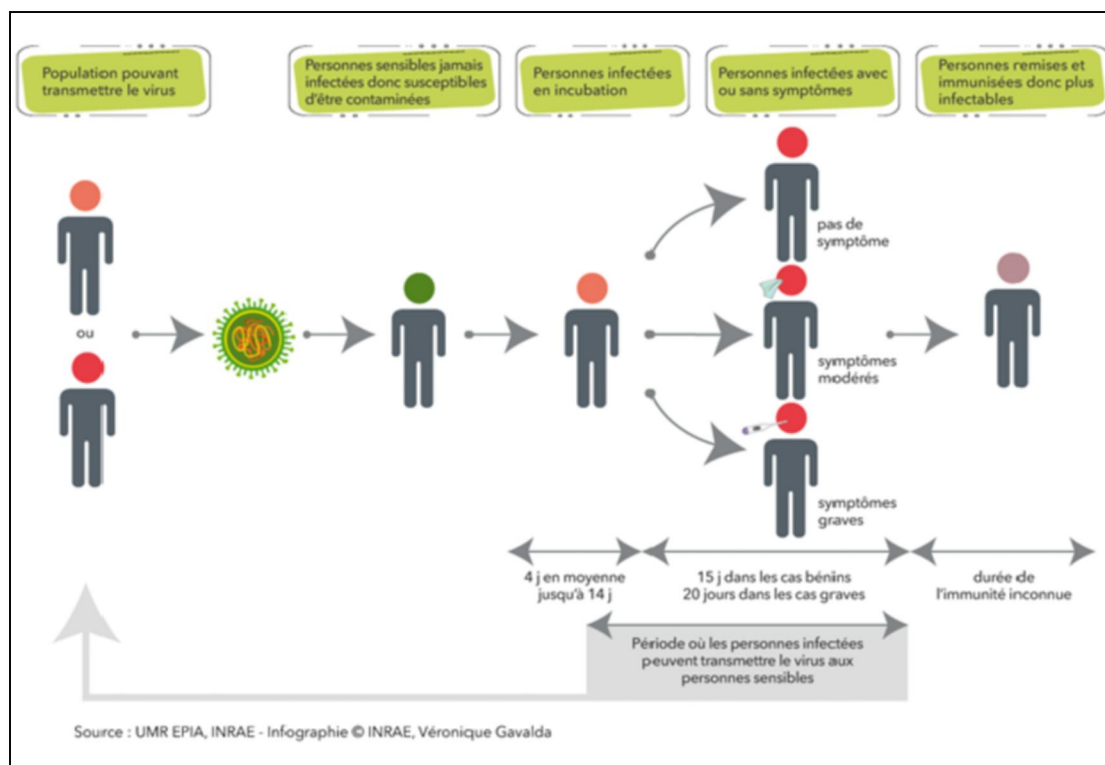


Figure 5 : Cycle de transmission du SARS-CoV-2[3]

Le SARS-CoV-2 a besoin de deux protéines membranaires pour infecter le patient, la célèbre ACE2 et la moins connue TMPRSS2, enzyme dont a besoin la protéine S virale pour pouvoir s'accrocher au récepteur ACE2 et parvenir à pénétrer dans la cellule humaine[3].

1.5.2 Pathogénie

Le SARS-CoV-2 se multiplie efficacement dans les voies respiratoires, il cible principalement les cellules ciliées de l'épithélium et détruit leurs cils. Cette détérioration est associée à une inhibition du mécanisme de clairance mucociliaire. Ce mécanisme permet d'évacuer les particules inhalées et protège les voies respiratoires des agents pathogènes. La perte des cils pourrait donc faciliter la propagation du virus plus profondément dans les voies respiratoires, jusqu'à ce qu'il atteigne les alvéoles pulmonaires et y déclenche une pneumopathie(Figure6).

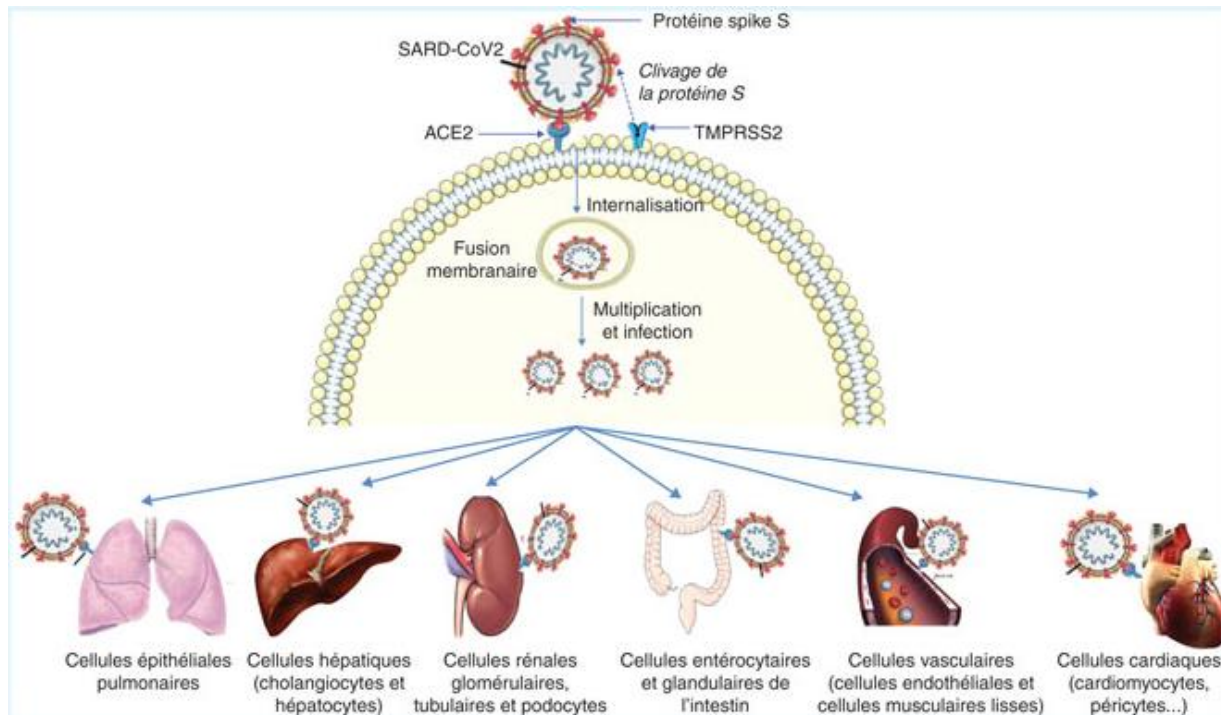


Figure 6: Pathogénie du SARS-CoV-2[13]

1.6 Variabilité génétique

La variabilité génétique de SARS-CoV-2 est la conséquence d'erreurs d'incorporation de gènes par l'ARN polymérase virale qui provoque un faible taux de mutation, plus faible que celui des autres virus à ARN, grâce à une exoribonucléase qui corrige les erreurs, estimé à 1×10^{-3} substitution nucléotidique par site par an[14].

Lorsque le virus SARS-CoV-2 se réplique, des mutations se produisent selon trois mécanismes :

- erreurs d'incorporation par l'ARN polymérase virale (faible taux de mutation),
- recombinaisons homologues
- édition génomique[15]

Les mutations détaillées des acides aminés des variants du SARS-CoV-2 (B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.1) et les mutations clés sont marquées en rouge(Figure 7) [15].

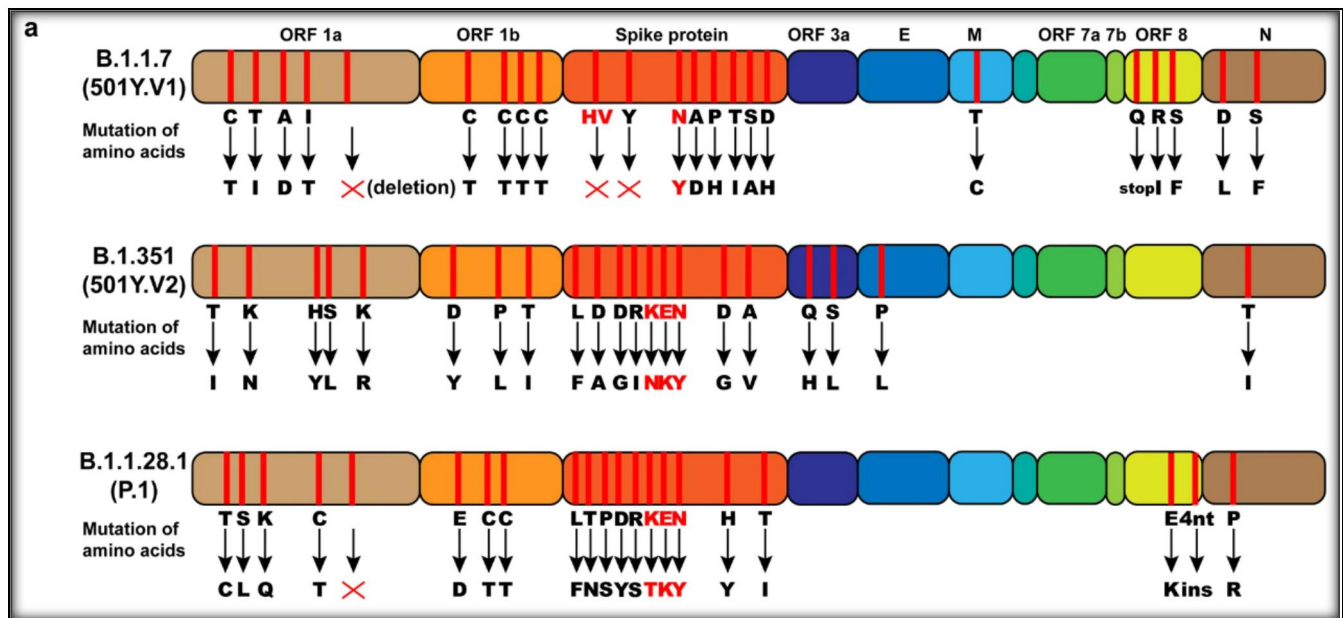


Figure 7: Exemple de mutations de variants du SARS-CoV-2[16]

L'émergence des variants du SARS-CoV-2 a été observée à partir de l'été 2020 et son expansion a pu être constatée à partir de l'automne 2020.

Selon l'OMS l'analyse du risque permet de classer les variants de virus SARS-CoV-2 en trois catégories [2]:

- VUM « variant under monitoring » : variants sous surveillance (au nombre de 2).
- VOI « variant of interest » : variants à suivre (au nombre de 8).
- VOC « variant of concern » : au nombre de 5.

Variants sous surveillance VUM : ce sont des variants du SARS-CoV-2 qui présentent des modifications génétiques soupçonnées d'affecter les caractéristiques du virus, certains éléments indiquant qu'il peut poser un risque futur sans que les preuves de répercussions phénotypiques ou épidémiologiques soient claires à l'heure actuelle, et qui doit donc faire l'objet d'une surveillance renforcée et d'une évaluation répétée en attendant de nouvelles preuves[4].

Variants à suivre VOI : ce sont des variants du SARS-CoV-2 qui présentent des modifications génétiques dont on sait qu'elles affectent ou dont on prévoit qu'elles affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement.

Variants préoccupants (VOC) : ce sont des variants du SARS-CoV-2 qui répondent à la définition du variant à suivre, au moyen d'une évaluation comparative, qu'il soit associé à un ou plusieurs des changements suivants, qui ont une certaine importance pour la santé publique au niveau mondial :

- Augmentation de la transmissibilité
- Évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19
- Augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique

- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles[2].

Les plus potentiellement dangereux sont appelés variants préoccupants et comprennent :

- Delta (B.1.617.2), identifié pour la première fois en Inde et désormais le type le plus circulé au Royaume-Uni.
- Alpha (B.1.1.7), identifié pour la première fois au Royaume-Uni mais qui s'est répandu dans plus de 50 pays.
- Bêta (B.1.351), identifié pour la première fois en Afrique du Sud mais qui a été détecté dans au moins 20 autres pays.
- Gamma (P.1), identifié pour la première fois au Brésil mais qui s'est propagé dans plus de 10 autres pays.
- Omicron : ce variant nommé également B.1.1.529 est un variant du virus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, il a été détecté pour la première fois en novembre 2021 dans la province de Gauteng, en Afrique du Sud. Ce variant a été classé comme variant préoccupant (VOC) par l'OMS. Il possède un nombre conséquent de mutations dans sa protéine S[4].

Les variants VOC circulants aujourd'hui sont le variant Delta et le variant omicron (Tableau 1)

Tableau 1: Variants préoccupants circulants actuellement (Mise à jour 3 mai 2022[4])

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO ^o	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés ^o	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A,21I, 21J	+S:417N +S:K484K	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021
Omicron [#]	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M	+S:R346K +S:L452R/Q +S:F486V	Plusieurs pays novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021

Le variant omicron est constitué de sous lignées dénommées BA qui dès son apparition en novembre 2021 ont évolués de BA.1 à BA.5 actuellement(Figure 8).

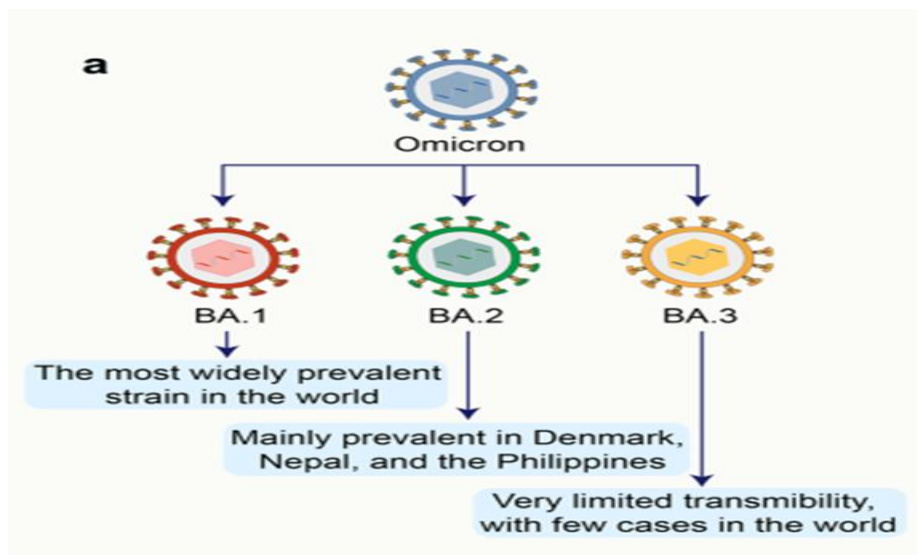


Figure 8 : Variant omicron et ses sous lignées dénommées BA [4]

En Afrique du Sud, le BA.5 a été détecté pour la première fois en janvier 2022, alors qu'après un mois, le BA.4 a été aussi détecté et constituait 13 % de tous les variants séquencés en mars 2022[4].

Pour la transmissibilité des BA.4 et BA.5, des preuves épidémiologiques, moléculaires suggèrent un avantage de croissance pour BA.5 et BA.4 par rapport à BA.1 et BA.2[17-18]. BA.4 et BA.5 partagent une mutation caractéristique de la protéine S, qu'on croit conférer une transmissibilité accrue par l'entremise de caractéristiques de fusogénicité cellulaire et d'évasion immunitaire plus élevées (Tableau 2) [19].

Tableau 2: Evaluation des risques pour les sous- lignées BA.4 et BA.5[20]

Problèmes	Niveau de risque	Degré d'incertitude
Transmissibilité accrue	Élevé	Bas
Gravité de la maladie	Bas	Élevé
Réinfection par la COVID-19	Élevé	Moyen
Efficacité réduite des vaccins ou infections postvaccinales	Élevé	Moyen
Répercussions sur les tests de dépistage	Bas	Moyen

Conséquences de la variabilité génétique du SARS-CoV-2

- Meilleure capacité répliquative et infectiosité augmentée (meilleure liaison à son récepteur)
- Echappement à la réponse immunitaire (naturelle ou vaccination)
- Résistance aux traitements antiviraux (Acmono-clonaux)
- Faux négatifs des tests moléculaires

En Algérie, plusieurs variant ont été découverts récemment (ANNEXE I).

1.7 Immunité

1.7.1 Rappels sur la réponse immunitaire

La réponse immunitaire fait intervenir un système de cellules et molécules jouant un rôle important pour prévenir les infections. L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée : encore appelée naturelle, elle correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non adaptative (Figure 9). Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi.

L'immunité adaptative : ou acquise, elle est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un déterminant antigénique (encore appelé épitope). La réponse adaptative est limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la mémoire (Figure 9,Figure10)[21].

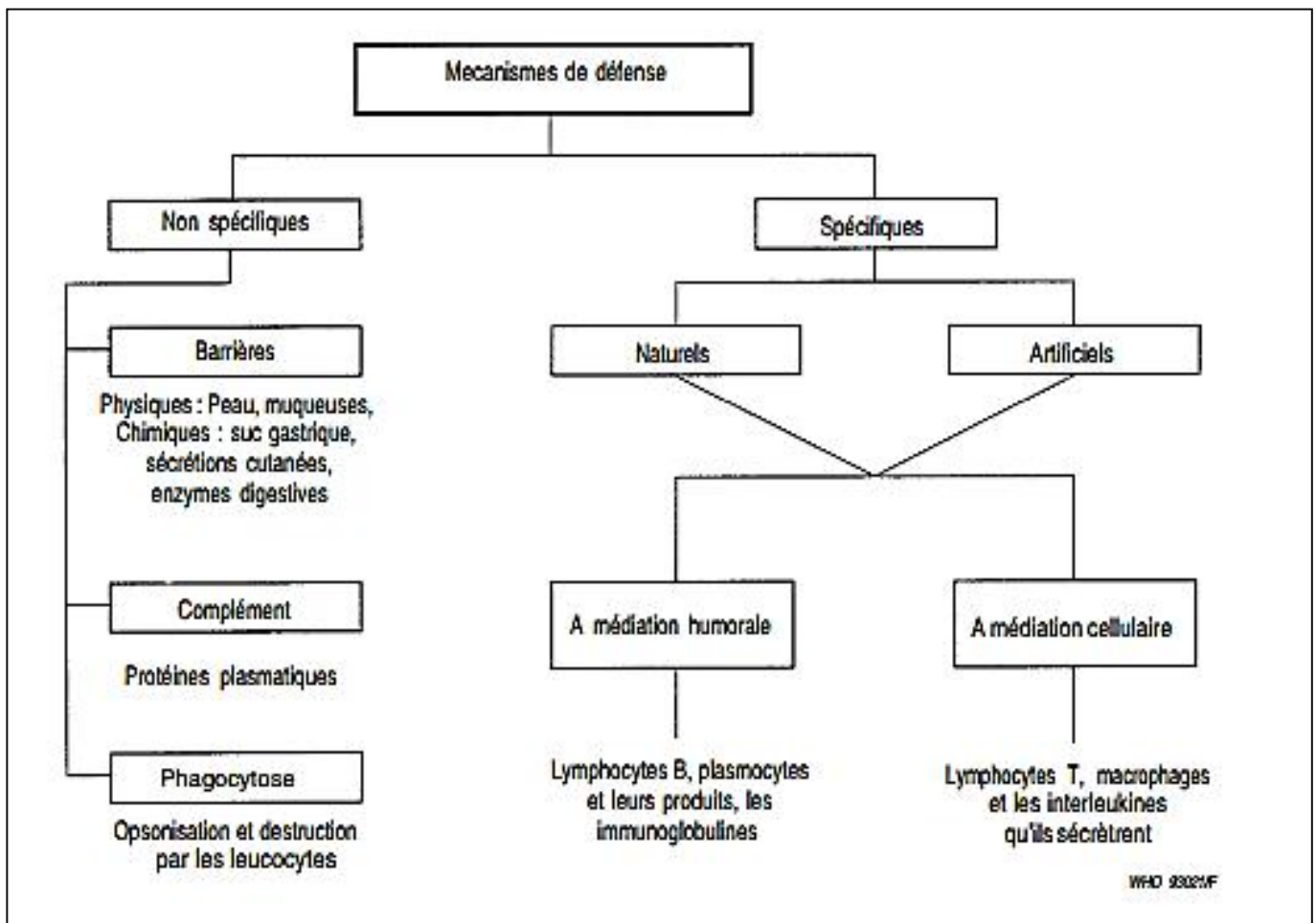


Figure 9: Mécanismes de défense dans l'organisme[22]

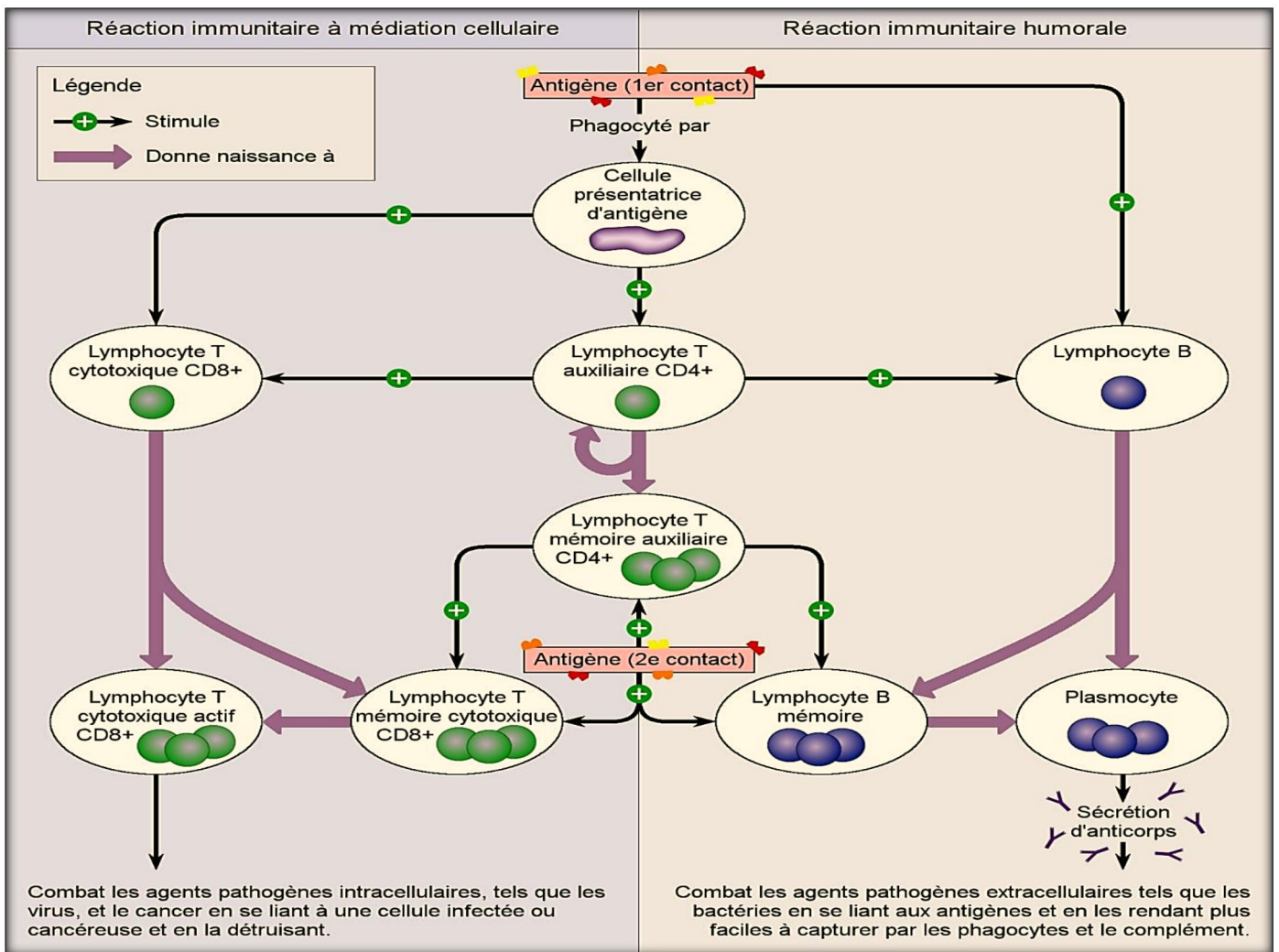


Figure 10: Fonctionnement du système immunitaire (immunité adaptative)[23]

L'immunité adaptative, de mise en œuvre plus lente, apparaît plus tardivement que l'immunité innée. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Ils participent également à l'immunité humorale et cellulaire[24].

1.7.2 Immunité humorale

La réponse humorale primaire repose sur la reconnaissance des lymphocytes B qui sont capables de reconnaître spécifiquement les antigènes *via* leurs immun récepteurs BCR et deviennent des plasmocytes (cellules principalement présentes dans la moelle osseuse et qui migrent vers les tissus lymphoïdes périphériques) ayant pour fonction la production des anticorps IgG et IgM en faible quantité et pendant une longue durée (Figure 11). Ils jouent également un rôle de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux lymphocytes T. Cette propriété est à la base de la coopération cellulaire entre lymphocytes T et B afin de réguler l'activation de ces derniers. Au cours des réponses immunitaires, les lymphocytes B donnent naissance à des cellules mémoires dont la durée de vie est longue pour répondre plus efficacement à une nouvelle exposition à un antigène (réponse secondaire). Cette dernière consiste en l'activation des lymphocytes mémoires en plasmocytes qui produisent des IgG en grande quantité (Figure 11)[25].

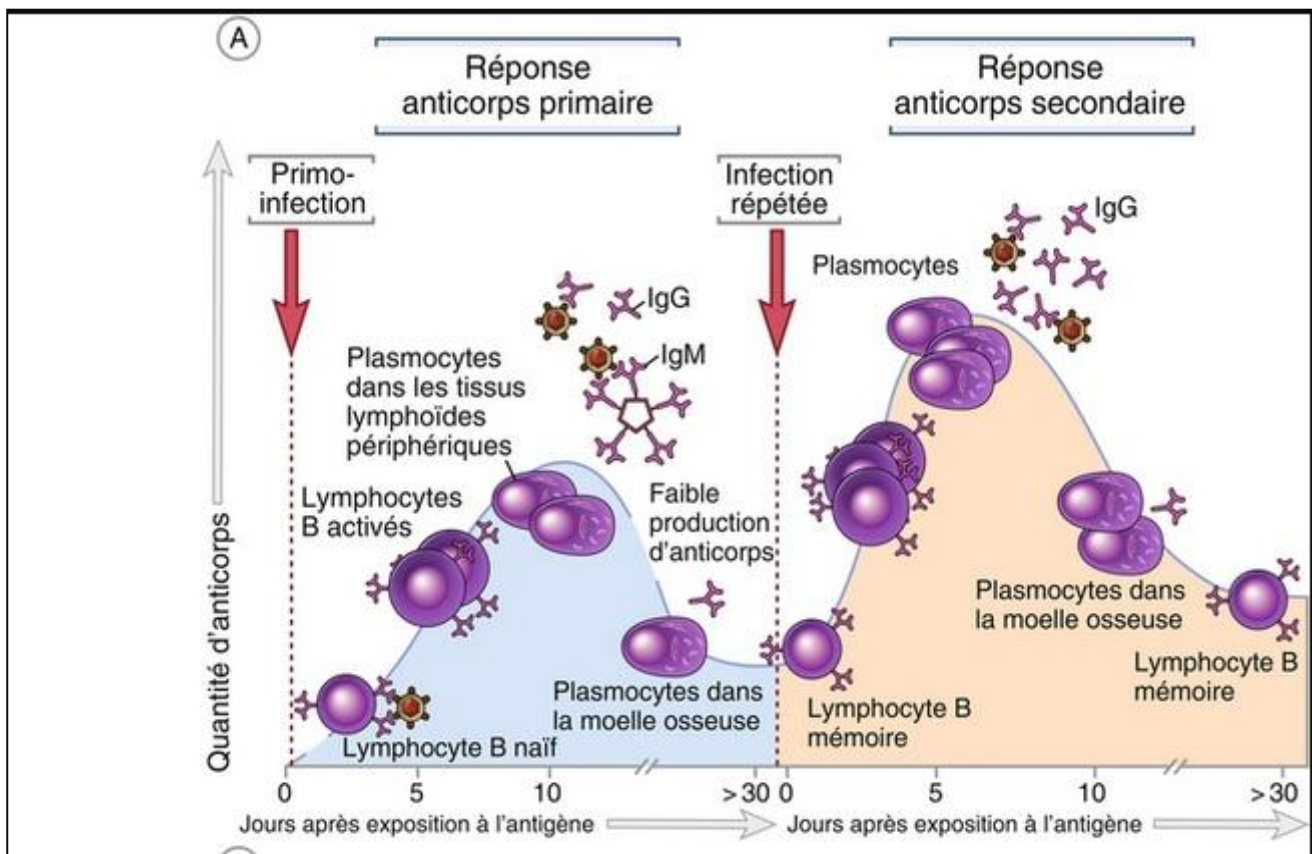


Figure 11 : Rôle des lymphocytes B dans la réponse humorale primaire et secondaire

La réponse primaire après l'exposition de l'antigène est caractérisée par la production des IgM en faible quantité avec un délai de 5 à 10 jours, ainsi, l'affinité de l'anticorps envers l'antigène est moyennement faible. La réponse anticorps secondaire est plus importante, et ne dure pas plus de 3 jours avec l'augmentation relative des IgG qui possèdent une affinité élevée envers un antigène spécifique (Tableau 3)[26].

Tableau 3 : Caractéristiques de la réponse humorale primaire et secondaire

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai après immunisation	Généralement 5 à 10 jours	Généralement 1 à 3 jours
Réponse maximale	Réduite	Importante
Isotype de l'anticorps	Généralement IgM > IgG	Augmentation relative des IgG et, dans certaines situations, d'IgA ou d'IgE (commutation isotypique)
Affinité de l'anticorps	Affinité moyenne faible, plus variable	Affinité moyenne élevée (maturation d'affinité)

1.7.3 Immunité cellulaire

L'immunité cellulaire est constituée de l'ensemble des lymphocytes T CD4 (dits « auxiliaires » ou *helpers*), T CD8 et des lymphocytes Natural Killer (NK), elle est initiée par les cellules dendritiques par un mécanisme schématisé dans la (Figure 12). Les cellules dendritiques présentatrices de l'antigène sont observées dans la majorité des tissus. Elles sont produites sous forme immature dans la moelle

osseuse hématopoïétique et migrent dans les tissus où elles sont extrêmement efficaces pour capter des antigènes grâce à des récepteurs spécifiques ou par macropinocytose (Figure 13). Elles captent ainsi les antigènes au niveau du site infecté et elles sont activées par les récepteurs de l'immunité innée comme les TLR qu'elles expriment et qui réagissent vis-à-vis de composants étrangers. Les cellules dendritiques activées perdent alors leur capacité de phagocytose des antigènes mais acquièrent des propriétés de migration et de présentation des antigènes et expriment à leur surface le récepteur de chimiokine CCR7 qui permet la migration des cellules dendritiques matures à partir du site de l'infection par voie lymphatique vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de ces organes, les cellules dendritiques matures vont amorcer la réponse immunitaire adaptative de façon très efficace car elles expriment à leur surface des niveaux élevés de molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et des molécules de co-stimulation B7-1 et B7-2, qui participent à l'activation des lymphocytes T[5].

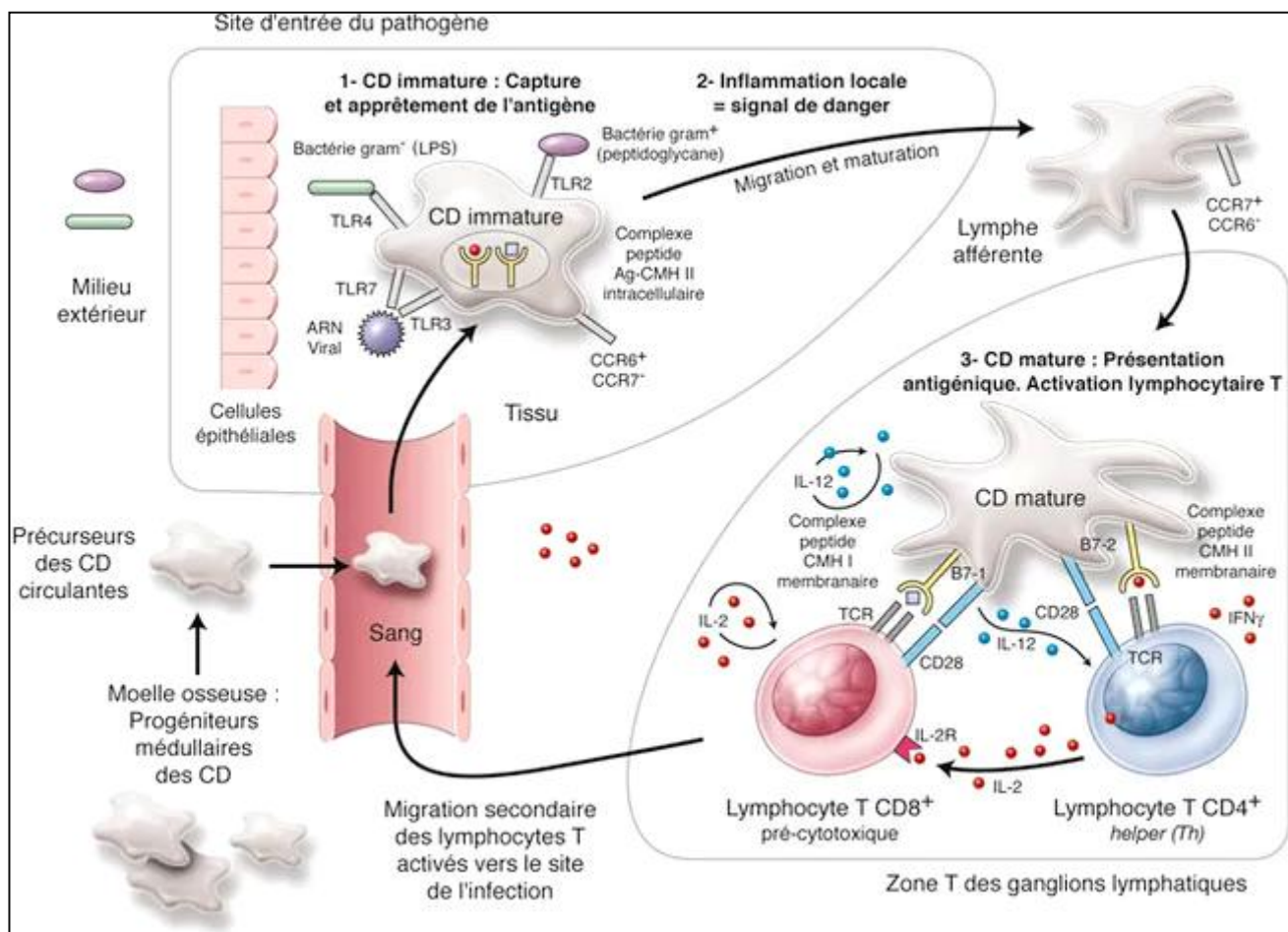


Figure 12: Le rôle des cellules dendritiques -initiateur de la réponse immunitaire cellulaire[5]

Au cours de la co-stimulation des lymphocytes T CD 4 par les cellules dendritiques plus précisément les CPA, les lymphocytes T CD4 s'activent par la reconnaissance du complexe CMH –peptide antigénique qui constitue le premier signal d'activation. D'autres signaux de co-stimulation sont nécessaires pour que l'activation du lymphocyte T se poursuive. Un troisième signal est nécessaire pour induire la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4+[6].

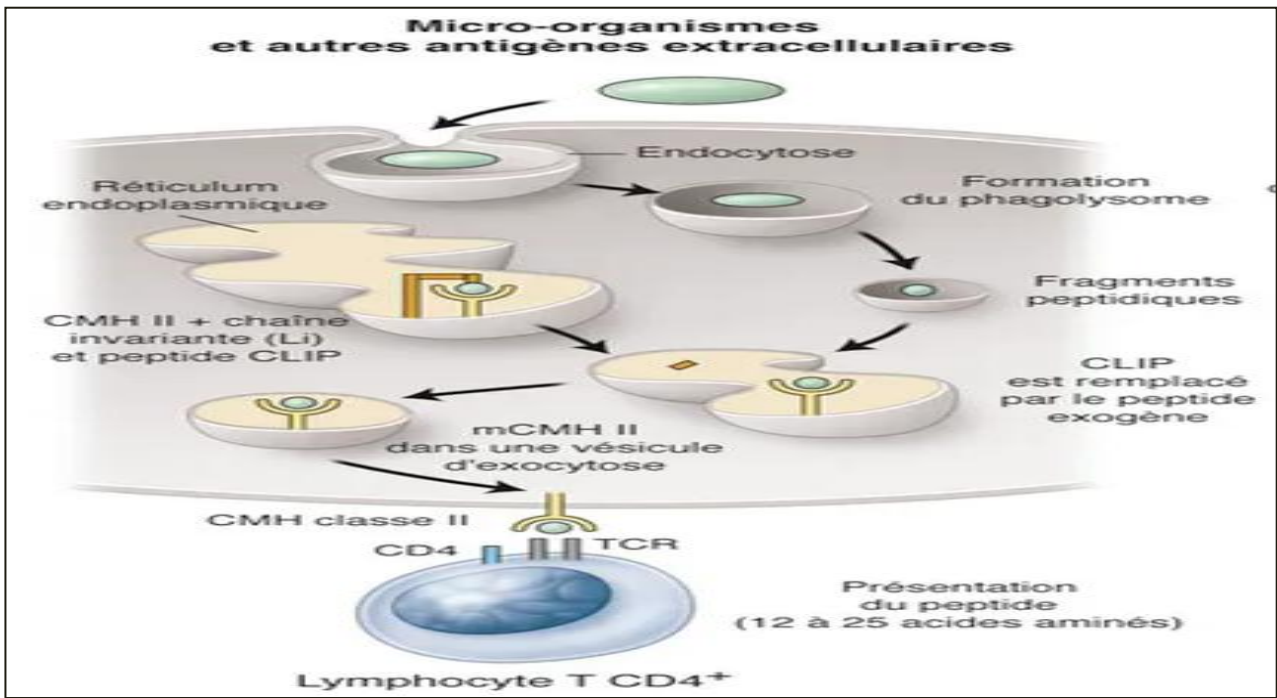


Figure 13: Macro pinocytose[5]

Les profils cytokiniques des lymphocytes TCD4⁺ définissent les populations cellulaires dites Th1, Th2, Th17 et Tfh(Figure 14).

Les lymphocytes T CD4 sécrétant majoritairement de l'interféron-gamma (IFN- γ), du TumorNécrosis Factor-alpha (TNF- α) et de l'interleukine-2 (IL-2) ont été appelés Th1. Ces lymphocytes induisent les réponses immunes cellulaires les plus efficaces contre les virus[27].

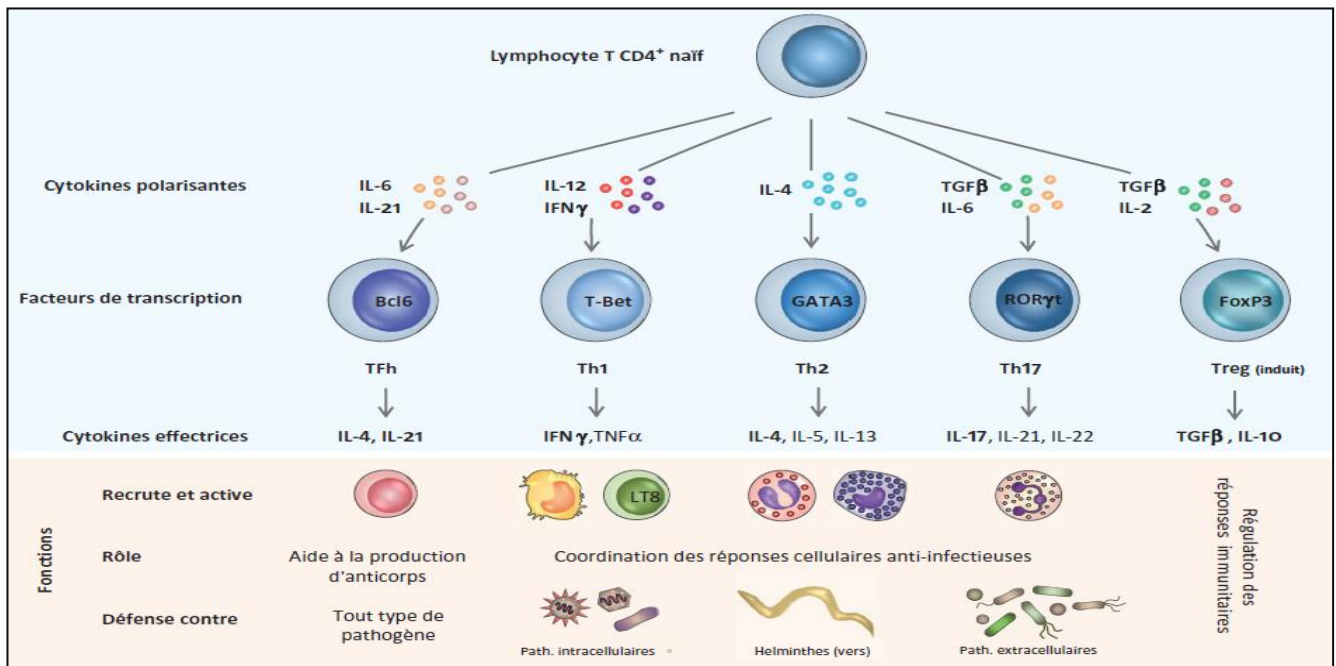


Figure 14: Profils cytokiniques des lymphocytes TCD4⁺ dans la réponse immunitaire cellulaire[27]

1.7.4 Cytokines

Les cytokines représentent un langage universel dans le dialogue mené entre les différentes cellules de l'organisme. Ce sont des glycoprotéines de faible masse moléculaire (25 kDa) qui existent sous forme recombinante. L'activité d'une cytokine est liée à la présence de récepteurs spécifiques, à la surface de la cellule cible, qui transmettront le message. Certaines cytokines exercent leur action en restant fixées à la membrane tel que l'interleukine 1- α (IL-1 α), le Tumor Necrosis Factor - α (TNF- α), l'interleukine-10 (IL-10) et le BcellActivating Factor (BAFF), cependant d'autres récepteurs peuvent exister sous forme soluble. Les cytokines présentent plusieurs caractéristiques selon la cellule sécrétrice et les récepteurs (Tableau 4), elles peuvent avoir :

- une action autocrine : action sur la cellule sécrétrice comme pour l'IL-2,
- un effet paracrine : action locale
- effet endocrine : action à distance.

La production des cytokines et leur effet peuvent ainsi être modulés (augmentés ou diminués) par d'autres cytokines, ces molécules constituent donc un réseau extrêmement complexe de communication intercellulaire [28].

Liste détaillée de cytokine est présentée en ANNEXE IV et V

Tableau 4 : Certaines cytokines intervenant dans la réaction immunitaire [29-30]

Cytokines	Cellules sécrétées	Récepteurs	rôle
IFN- γ	Th1	CD119 ; IFNGR2	Inhibiteur viral, proinflammation
IL-6	LT CD 4 naïfs	CD126 ; CD130/gp130	Pro inflammation
IL-4	LT CD 4 naïf/Th 2	CD124 ; CD132/ γ c	Anti-inflammation
IL-2 Facteur de croissance des cellules T (<i>T-cell growth factor</i> ; <i>TCGF</i>)	LT CD 4 naïfs	CD25a ; CD122b ; CD132/ γ c	Croissance des lymphocytes T
IL-10 <i>Cytokine synthesis inhibitory factor</i>	T reg	IL-10R α ; IL-10R β c/CRF2-4/IL-10R2	Anti-inflammation
IL 12 <i>NK-cell stimulatory factor</i>	LT CD 4 naïfs	IL-12R β 1c + IL-12R β 2	Pro inflammation

1.8 Immunité anti-Covid-19

Le SARS-CoV-2 est un virus à tropisme respiratoire, il utilise certains mécanismes d'évasion communs à la famille des Coronavirus afin de se répliquer efficacement. Le SARS-CoV-2 est capable de se lier via sa protéine spike (S) à l'Angiotensine Conversion Enzyme 2 (ACE2) fortement exprimée par les cellules épithéliales respiratoires (Figure 15)[31].

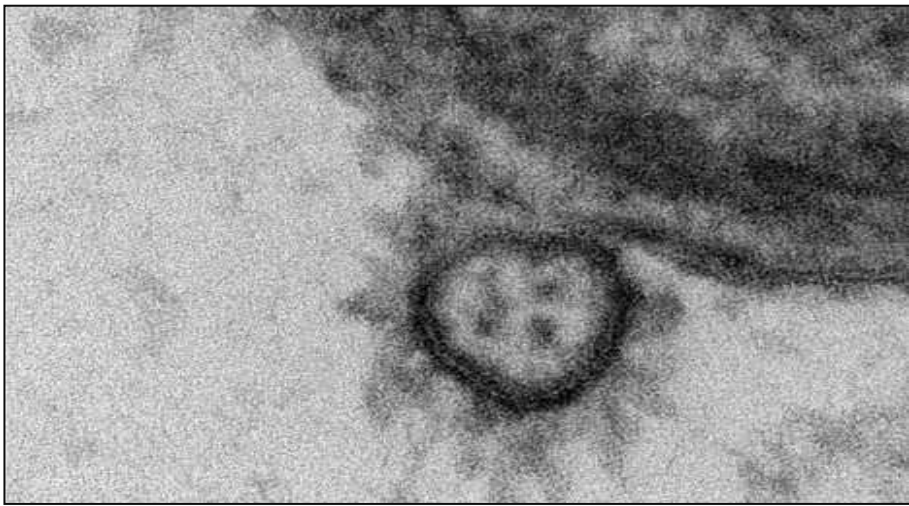


Figure 15 : SARS-CoV-2 à la surface des cellules épithéliales respiratoires[31]

Il se lie ensuite à la muqueuse nasale jusqu'au niveau bronchique et alvéolaire, au niveau des récepteurs ACE2 qui sont surtout exprimés par les pneumocytes de type 2 (Figure 16) [32].

Quelques heures après l'infection par le SARS-CoV-2, les cellules cibles qui ont été infectées émettent un signal d'alarme par l'interféron aux cellules non encore infectées [7].

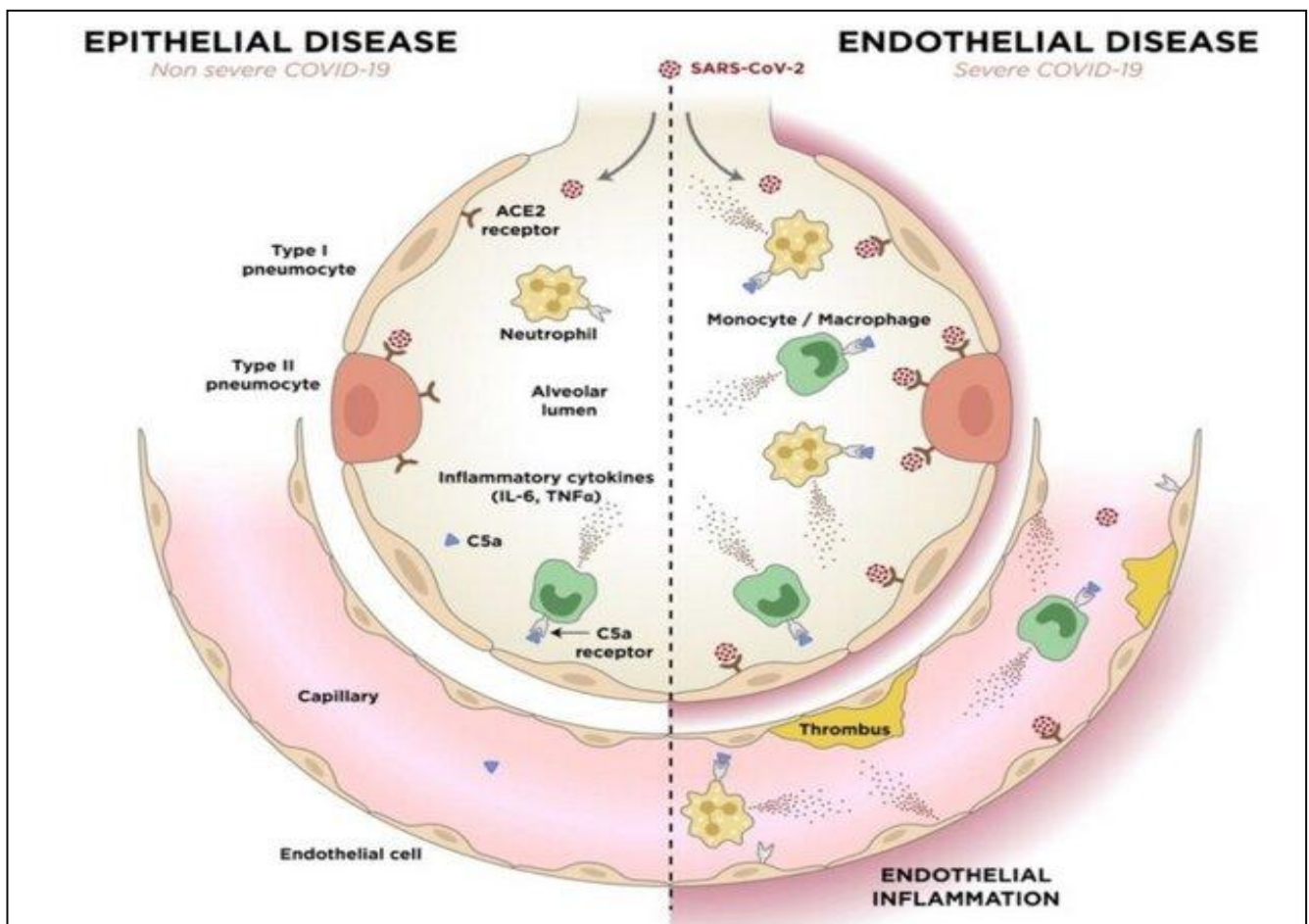


Figure 16: illustration d'une alvéole pulmonaire-y-compris les cellules pneumocytes 2 pendant la Covid-19[8]

L'IFN-I ou l'interféron induit une activité antivirale dans ces cellules pour éliminer la réplication virale de SARS-CoV-2. La première ligne dans les défenses immunitaires contre le SARS-CoV-2 est bien évidemment l'intervention des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), comme les sous-populations de cellules dendritiques (CD) et les monocytes, qui contribuent à la reconnaissance de l'antigène viral (Figure 17). Leurs rôles étant en effet déterminant dans l'établissement et la régulation de la réponse adaptative : le dysfonctionnement et/ou le déséquilibre des populations des cellules de l'immunité innée engendrés par l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait affecter la qualité et la durabilité de la réponse adaptative[33-34]. Les cellules impliquées dans cette réponse non spécifique sont les macrophages pulmonaires et extra pulmonaire qui secrètent de grande quantité de cytokines inflammatoires IL-6, TNF et CCL2 provoquant un orage cytokinique connu chez les patients présentant des formes graves de Covid-19 (Figure 17)[35-36].

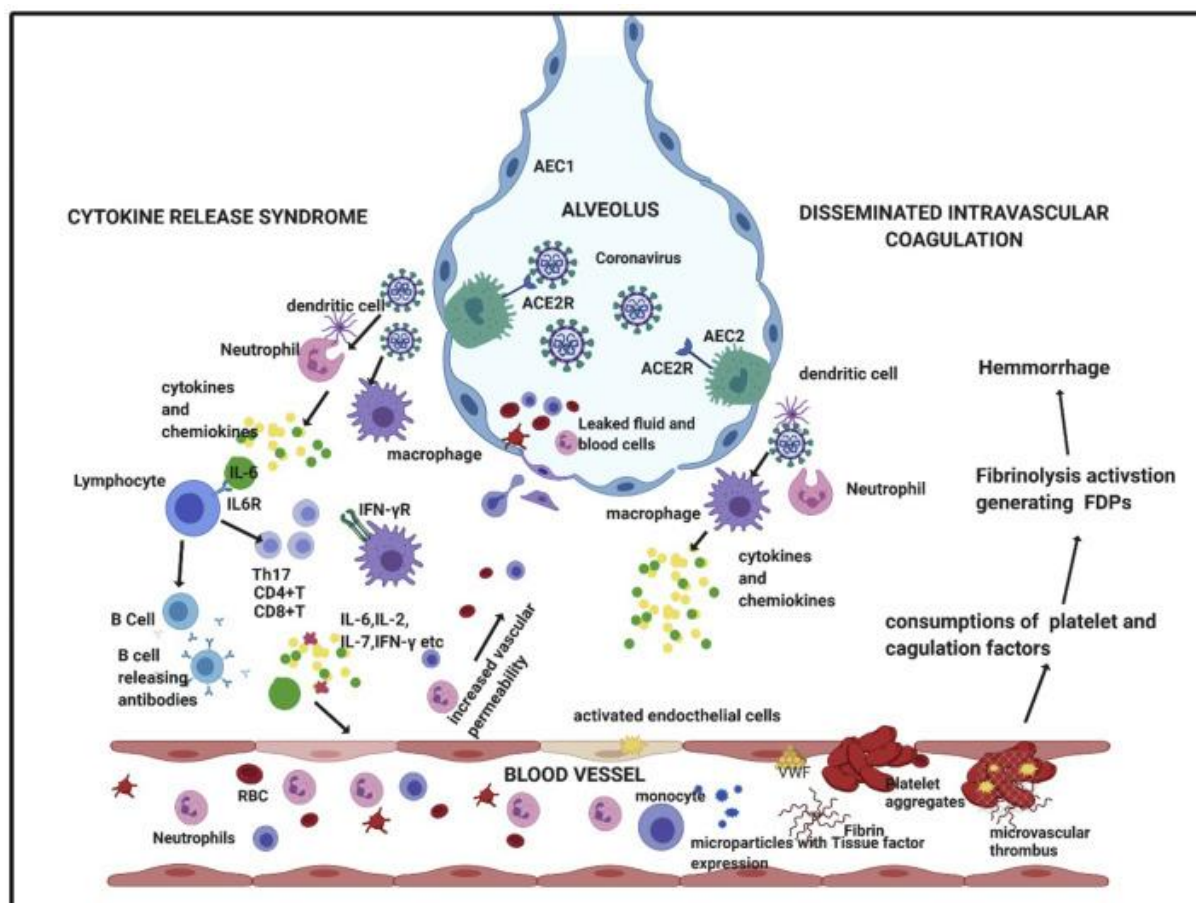


Figure 17: mécanisme de syndrome de libération des cytokines[37]

L'implication dans la gravité de la maladie et de plusieurs populations de cellules immunitaires de la réponse innée a été soulignée. Chez les patients au stade précoce il a été montré que le nombre des CD plasmacytoïdes qui sont des cellules hautement spécialisées dans l'immunité antivirale grâce à leur production de grandes quantités de tous les IFN de type I était diminué dans la circulation sanguine lors de la COVID-19[35]. Comme tous les virus, le SARS-CoV-2 est à l'origine d'une réponse adaptative humorale et cellulaire. Les réponses telle que la production des anticorps et la réponse cellulaire, ne sont pas amorcées tant que les alarmes immunitaires innées ne se produisent pas (Figure 18), d'ailleurs les cellules LB doivent produire les anticorps spécifiques de ce pathogène avec l'aide des lymphocytes Thelper. D'autres cellules sont capables de reconnaître et de détruire les cellules

infectées qui sont les cellules T cytotoxiques. Toutes ces cellules disparaissent à l'issue de l'infection, mais un groupe de lymphocytes B et T « mémoires » persiste dans l'organisme. En cas de nouvelle infection, ils seront immédiatement réactivés et conduiront à une réponse spécifique, rapide et efficace. Les lymphocytes mémoires B et T CD4 sont spécifiques d'un virus et sont réactivés en cas de rencontre ultérieure avec ce même virus. Les cellules T CD4 mémoires aident à la réactivation des cellules B mémoires qui se différencient alors en cellules productrices d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2(plasmocytes)[9].

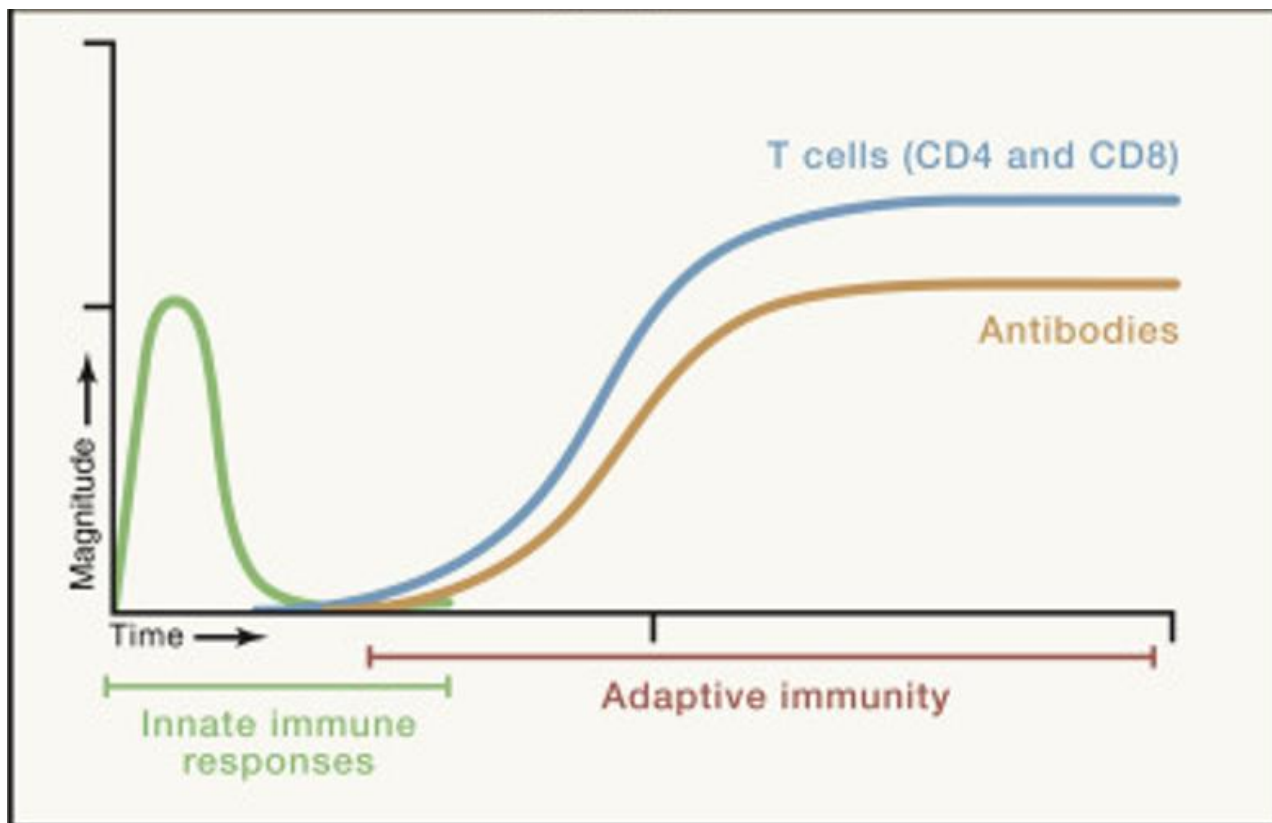


Figure 18: Réponse immunitaire contre une infection virale générique[38]

L'immunité innée dans le cas d'une infection modérée par le SARS-CoV-2 initie activement la réponse immunitaire adaptative, par conséquent la production des anticorps qui contrôlent efficacement l'infection. La présence de cellules T aussi est associée à une résolution réussie des cas moyens de COVID-19 (Figure 19)[38].

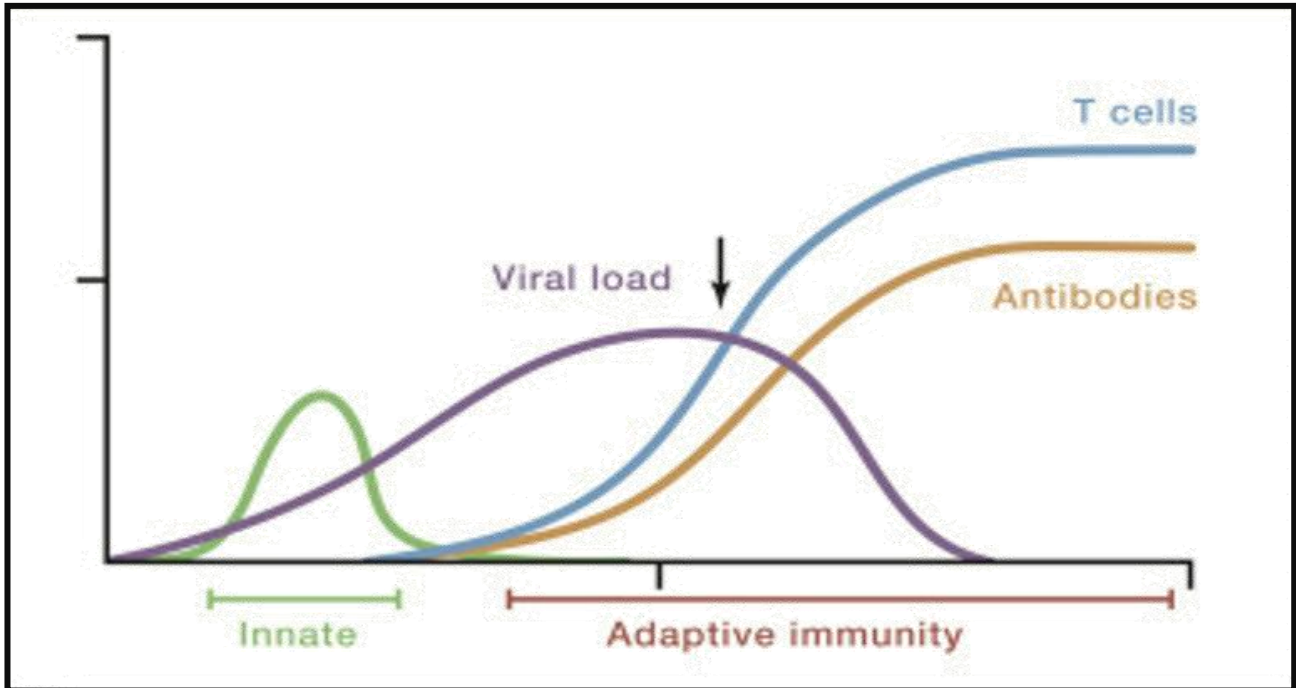


Figure 19: La réponse immunitaire contre une infection SARS-CoV-2 modérée[38]

L'immunité innée inefficace a été fortement associée à l'incapacité de contrôler une infection primaire par le SARS-CoV-2 et à un risque élevé de COVID-19 mortel, accompagné d'une immunité cellulaire innée et d'une signature plasmatique des cytokines de CXCL10 élevée, interleukine (IL) -6, et IL-8 dans de nombreuses études(Figure 20).

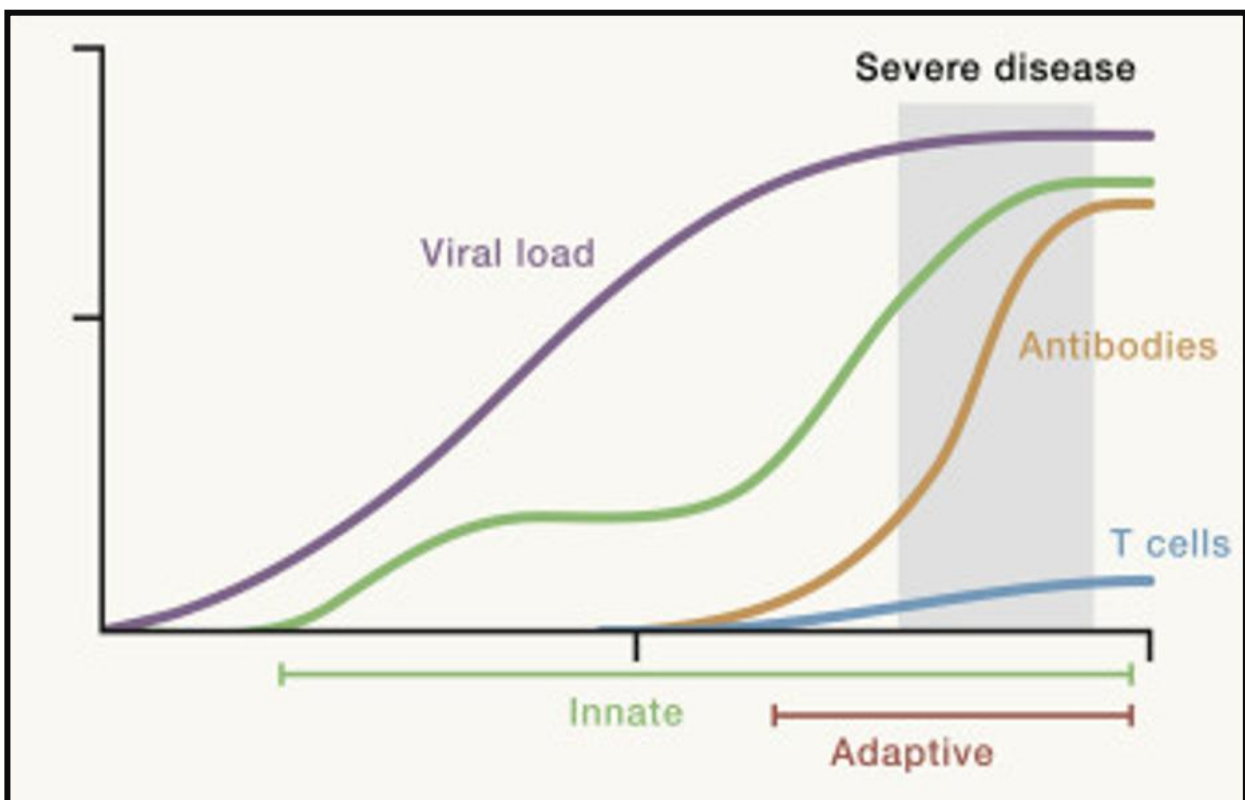


Figure 20: Reponse immunitaire contre une infection grave ou mortelle par le SARS-CoV-2[38]

Aujourd'hui, il n'y a aucun doute : plus de 95 % des patients ayant présenté des symptômes de COVID-19 produisent des anticorps circulants (IgG et IgM) spécifiques du SARS-CoV-2, dotés de propriétés neutralisantes. Ces anticorps reconnaissent une grande variété d'épitopes situés sur la protéine S (Spike) et en particulier son domaine RBD (Récepteur-Binding Domain)[40].

Les anticorps anti-SARS-CoV-2 de types IgG anti-protéine S et N apparaissent approximativement dans les deux premières semaines après l'apparition des symptômes[40]. Les modifications structurelles de la protéine S, dans le cas des variants, en particulier dans les domaines RBD et NTD, affectent la liaison d'importantes classes d'anticorps neutralisants Anti-S (Figure 21)[41].

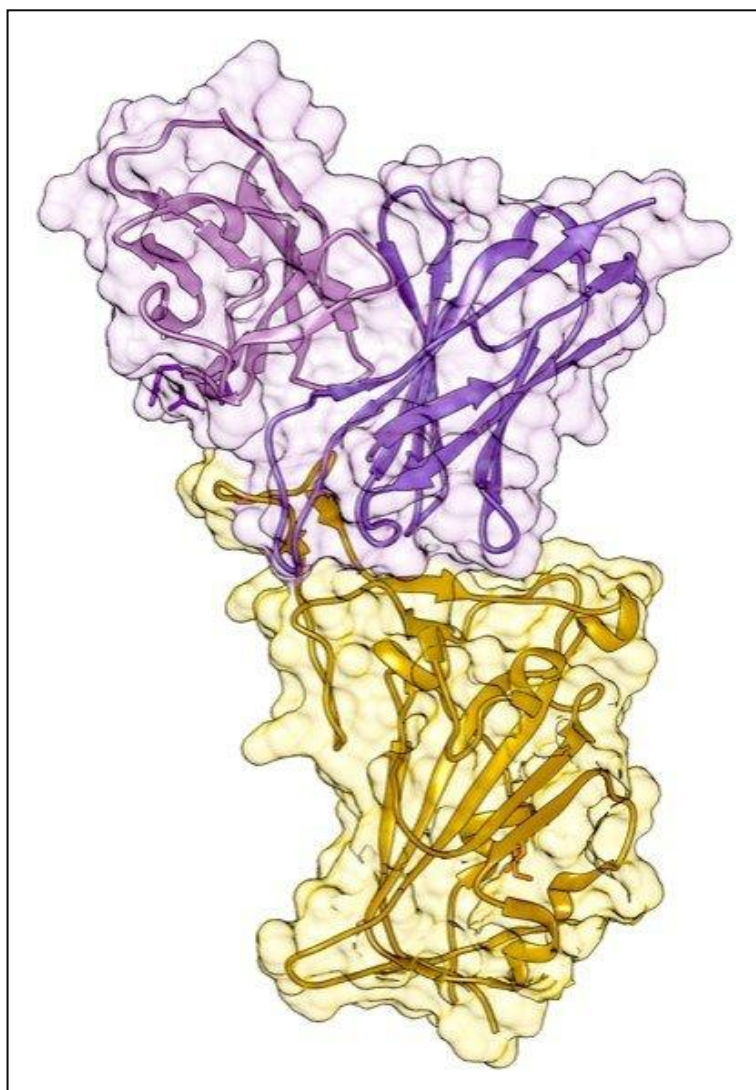


Figure 21 : Structure des domaines variables de l'anticorps (Violet) en complexe avec le domaine de la protéine S impliqué dans la fixation au récepteur du SARS-CoV-2 (RBD, receptor binding domain; jaune[11]

Pour les variants ayant une variabilité génétique dans la protéine S, pourraient être partiellement résistants aux défenses de ces anticorps, à cause de faible pourcentage de préservation du RBD par les cellules LB, les scientifiques espèrent que les cellules T - un groupe de cellules immunitaires qui

peuvent cibler et détruire les cellules infectées par le virus — pourrait fournir une certaine immunité au COVID-19, même si les anticorps deviennent moins efficaces pour combattre la maladie[43]. Chez des convalescents COVID-19 l'immunité contre le SARS-CoV-2 a été explorée par des analyses exhaustives des anticorps ciblant la protéine S du SARS-CoV-2 et ceci, au niveau sérologique (anticorps circulants dans le sang), cellulaire (les lymphocytes B qui produisent les anticorps), et moléculaire (étude d'anticorps monoclonaux). En particulier, la caractérisation détaillée d'une centaine d'anticorps monoclonaux humains spécifiques de la protéine S du SARS-CoV-2, clonés à partir des cellules B mémoires isolées de sujets convalescents, a permis de révéler la diversité notamment de leurs fonctions antivirales, telles que la neutralisation ou l'élimination des cellules infectées. Parmi les anticorps neutralisants puissants identifiés, deux anticorps Cv2.1169 et Cv2.3194, sont à large spectre, c'est-à-dire actifs sur l'ensemble des variants préoccupants du SARS-CoV-2 : Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron BA.1 et BA.2. (Hugo Mouquet, responsable du laboratoire d'Immunologie humorale à l'Institut Pasteur (unité mixte Inserm)). L'anticorps Cv2.1169 ayant été isolé à partir d'un lymphocyte B issu de tissus muqueux, la présence de ce type d'anticorps dans les muqueuses d'individus convalescents pourrait donc participer à la protection contre l'infection par des variants du SARS-CoV-2[42].

CHAPITRE II: VACCINS ANTI-COVID-19

2 Vaccins

2.1 Définition des vaccins

Le mot « vaccin » était anciennement défini comme : « substance organique propre à créer une réaction immunitaire contre la variole ». C'est Edward Jenner qui est le premier à la fin du XVIII^{ème} siècle, à utiliser la vaccine pour prévenir la variole. Plus tard, Pasteur utilisa l'idée d'atténuation de la virulence en laboratoire, pour élaborer des vaccins contre la rage, le charbon et autres maladies infectieuses [43].

2.2 Principe des vaccins

En général un vaccin c'est soit l'agent infectieux sous sa forme vivante ou tuée ou encore un antigène ou un mélange d'antigènes choisis provenant de cet agent capable de mimer ses caractéristiques immuno-géniques, induisant les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle.

3 Vaccins anti-COVID-19

Les vaccins anti-Covid-19 permettent au système immunitaire de déclencher une réponse immune spécifique contre le SARS-CoV-2 et de le neutraliser avant qu'il n'ait le temps de développer la maladie Covid-19 (ou d'en atténuer les conséquences). La majorité des vaccins en développement ciblent la protéine spike du virus. Cette protéine lui permet de se fixer à un récepteur cellulaire puis de pénétrer dans les cellules. Diverses études ont montré que déclencher des anticorps contre cette protéine permettait de protéger contre l'infection : elle est donc la cible de la plupart des vaccins [44]. L'antigène vaccinal ciblé dans le développement des vaccins anti-Covid-19 est la sous-unité S1 de la protéine Spike, car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules [45]. Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être des candidats [46]. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées.

3.1 Types de vaccins

Différentes technologies vaccinales sont utilisées comme vaccins contre la Covid-19. Elles sont de 2 types :

▪ Technologies classiques

Elles sont basées sur l'utilisation :

- d'un virus entier et inactivé (plusieurs vaccins développés par des consortiums chinois utilisent cette stratégie),
- d'une partie seulement du virus (le plus souvent une protéine, ici la protéine S) associé à un adjuvant (vaccin à protéine recombinante).

▪ Nouvelles technologies

Elles sont basées sur :

- l'utilisation d'acide nucléique « pur » (ADN ou ARN), c'est à dire la séquence génétique d'une protéine-cible : la protéine S .

- l'utilisation d'un vecteur viral dans le génome duquel on a inséré le gène de la protéine-cible, la protéine S du SARS-CoV-2.

3.1.1 Technologies classiques

3.1.1.1 Vaccin inactivé

Ce sont des préparations de virus entiers qui sont chimiquement inactivées avec de la bêta-propiolactone et du formaldéhyde [47]. Bien qu'ils ne soient plus capables de se répliquer, l'intégrité du virus est préservée et sert d'immunogène spécifique du S, du RBD et du N. Des études ont montrés que les vaccins inactivés ont des profils de sécurité favorables dans diverses populations et peuvent induire des réponses anticorps [48]. Ce type de vaccins est propagé dans une culture cellulaire avant d'être inactivé, concentré, purifié et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium [49]. Les résultats d'une étude préclinique ont montré que le vaccin inactivé induisait efficacement des réponses d'anticorps neutralisants et de cellules T chez les animaux et fournissait une protection partielle ou complète chez les macaques après une provocation par le SARS-CoV-2 (Figure 22) [50]

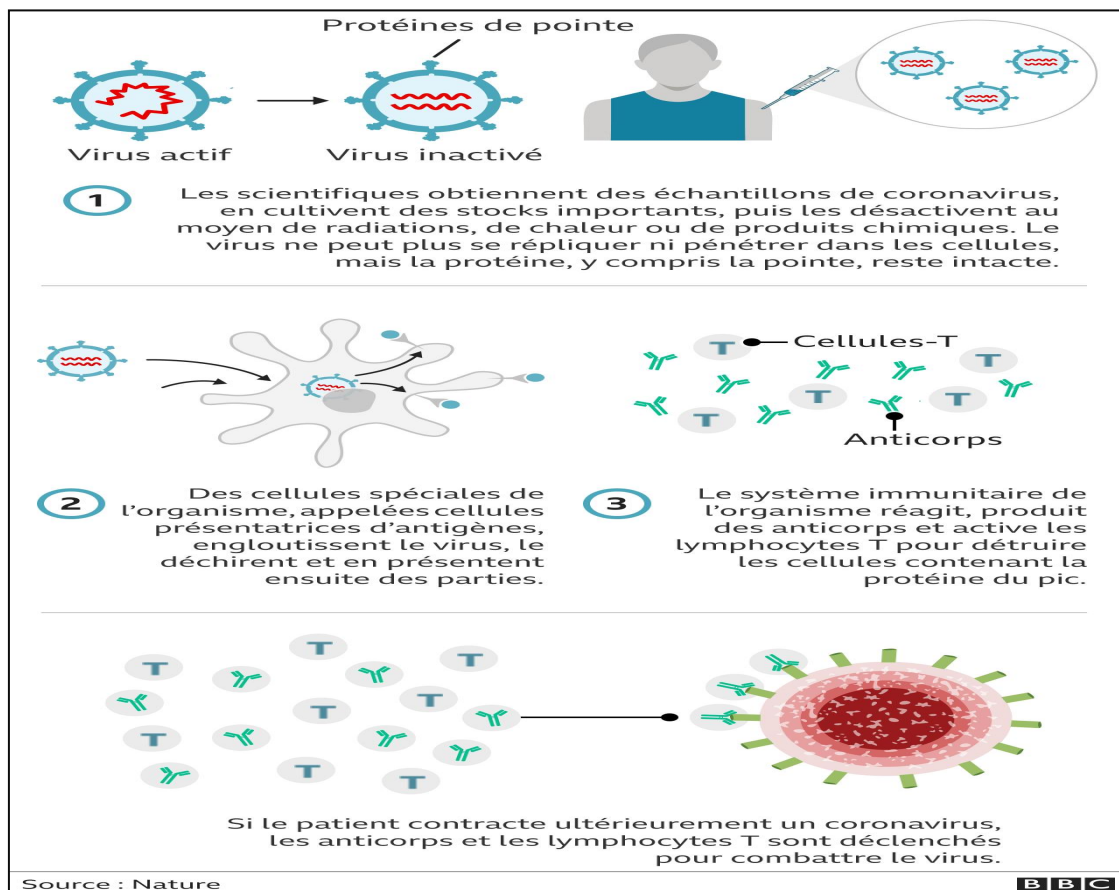


Figure 22: fonctionnement du vaccin a virus inactivé

3.1.1.2 Vaccin à protéine recombinant

Ces vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 utilisent comme protéine d'intérêt la protéine S ou son domaine de liaison du récepteur (RBD) assemblés en nanoparticules avec un adjuvant, elle est de deux types :

- 1) base de saponine ou sous unitaire .

2) VLP (virus-like-protéine)(Figure 23) pour générer une réponse plus puissante du système immunitaire [51].

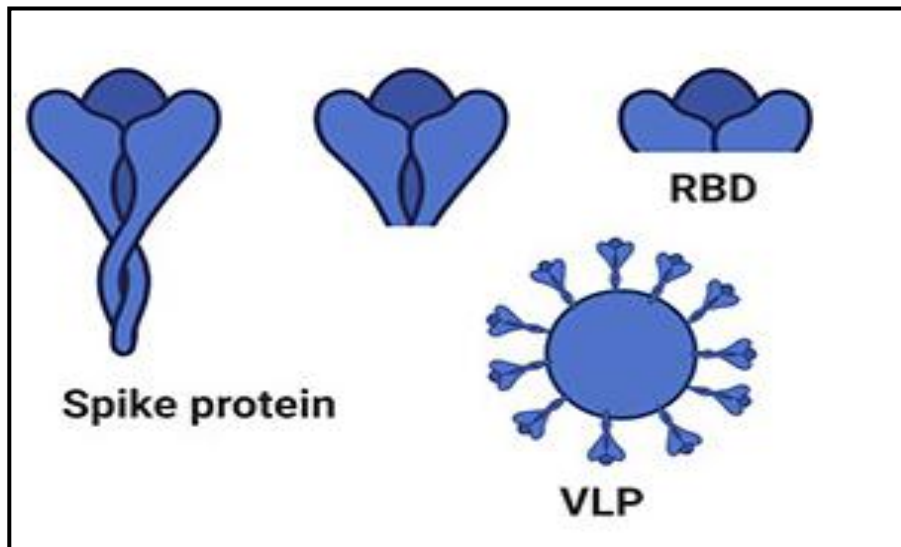


Figure 23 : Cible vaccinale des vaccins recombinants[52]

Ces nanoparticules aident le système immunitaire de l'organisme à créer des anticorps et à réagir ensuite à une infection par le SARS-CoV-2 vivant(Figure 24).

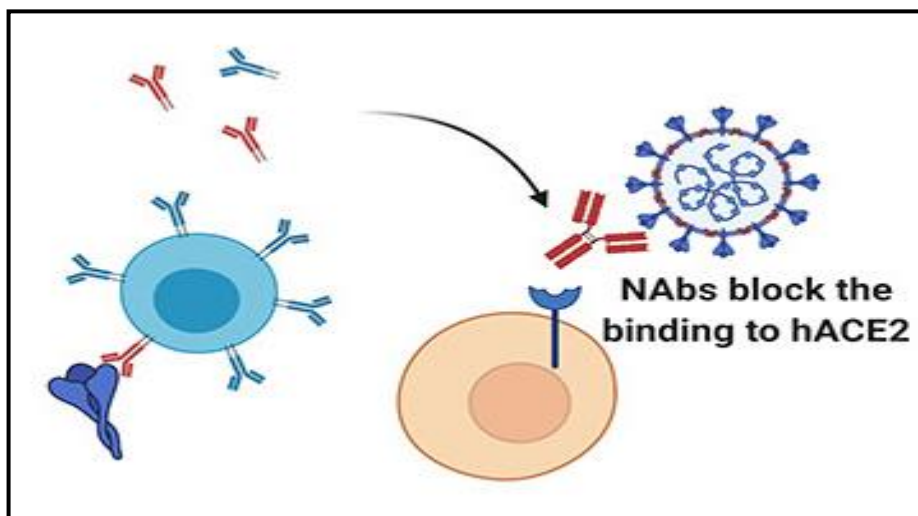


Figure 24 : Fonctionnement des particules recombinants pour bloquer une infection de SARS-Cov-2 [52]

3.1.2 Nouvelles technologies

3.1.2.1 vaccin a ARN Massager

Le principe des vaccins à ARN messager est d'introduire à l'organisme un ARN messager synthétisé en laboratoire (non extrait directement du virus) codant la protéine de surface du SARS-CoV-2 , encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (taille : 80 nm), associé à du sucrose, du potassium et du sodium. Les particules lipidiques sont composées de molécules de lipides parmi lesquelles le cholestérol et le Poly Éthylène Glycol

(PEG). Les molécules de PEG sont souvent utilisées dans l'industrie pharmaceutique du fait de leurs propriétés à la fois hydrosolubles et liposolubles[52]. Ils ne contiennent pas d'adjuvant, de métaux lourds et d'aluminium. L'utilisation de nanoparticules permet de protéger l'ARNm au sein d'une enveloppe lipidique dont la taille est inférieure à 0.1 um d'où le préfixe « nano ». L'ARNm nu (sans enveloppe lipidique) est immédiatement dégradé dans l'organisme. La membrane de nos cellules est composée du même type de molécules. Une fois injectées, les nanoparticules peuvent fusionner avec la membrane de la cellule, et ainsi libérer l'ARNm pour qu'il puisse être traduit en protéine antigénique, qui va permettre de déclencher une réaction immunitaire (Figure25)[53].

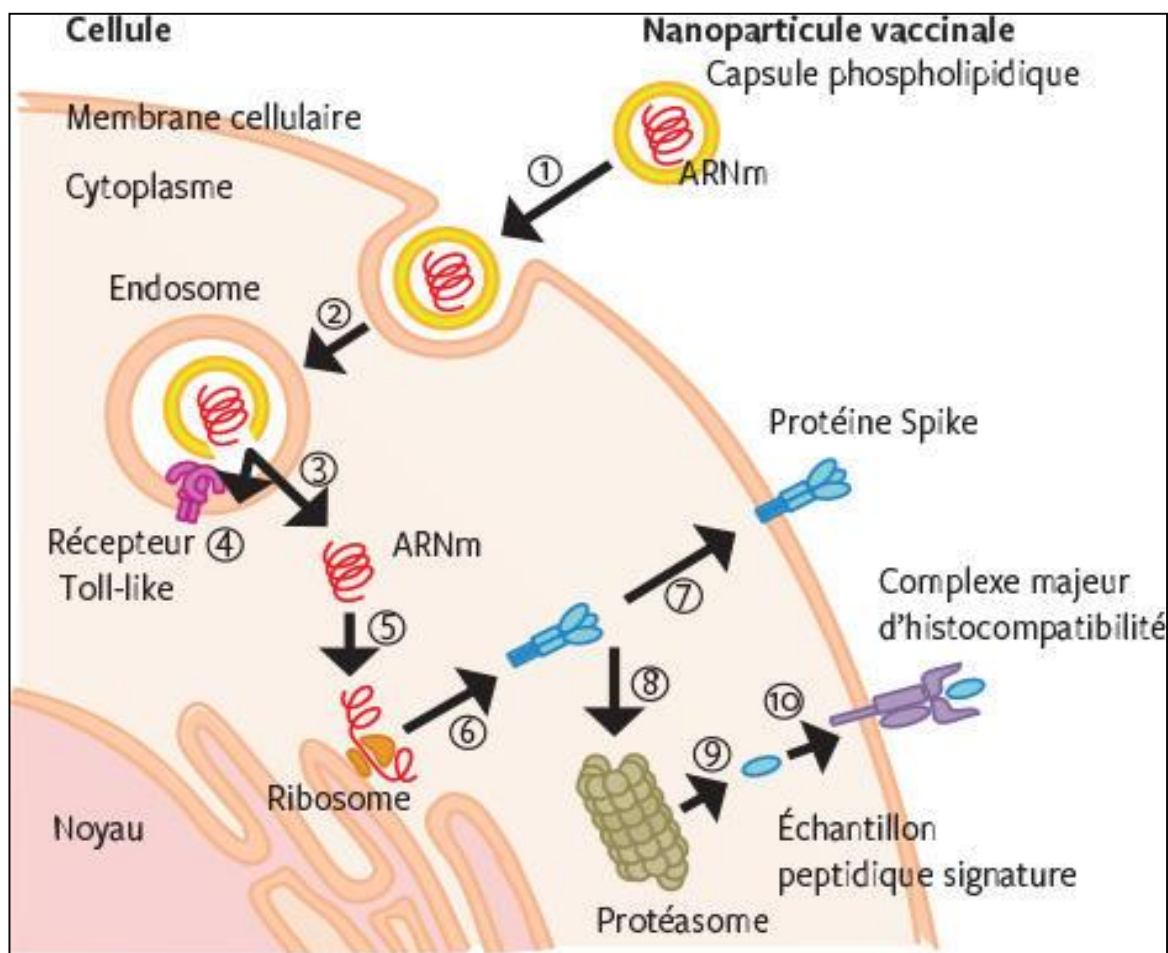


Figure 25 : Principe du vaccin anti-Covid-19 à ARN messager[54]

Il existe deux types d'ARN impliqués dans ces vaccins, NRM (*non-replicating messenger*) et SAM (*self-amplifying messenger*), ils sont tous les deux traduits dans le cytoplasme cellulaire. SAM dans le cytoplasme, la traduction commence à construire le complexe RdRp et à l'étape suivante, le complexe RdRp amplifie les ARNm. Les ARNm se traduisent par les ribosomes puis certains d'entre eux seront délivrés directement sur la surface et d'autres seront dégradés par le protéasome ce qui conduit à la présentation du CMH.

Dans la NRM, l'ARNm est juste traduit et n'a pas de réplication. Comme pour SAM, les numéros des protéines cibles sont exprimés à la surface directement sur le reste d'entre elles via la présentation du CMH. Une fois que l'ARNm formulé entre dans le cytosol, il se traduit directement et post-traduit en un antigène entièrement fonctionnel pour être prêt pour la présentation du CMH à la surface cellulaire. La protéine présentée peut induire des réponses immunitaires innées et adaptatives. De plus, l'ARNm auto-amplifié code pour le complexe de réplication nécessaire à l'amplification intracellulaire de

l'ARN[54]. Les antigènes ainsi sécrétés par les cellules et sont transportés par la circulation sanguine (Figure 26).

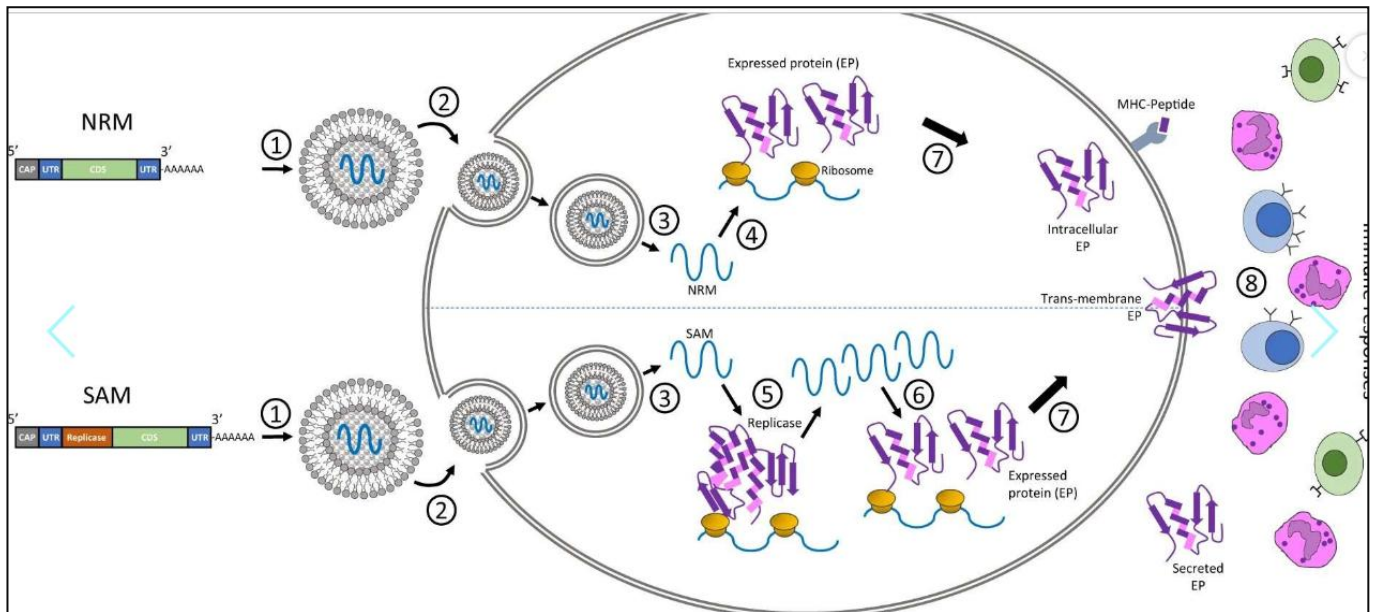


Figure 26 : Deux types de construction possibles dans un vaccin à ARNm[55]

La différence entre ces deux approches montrent les éléments essentiels d'un ARNm : une structure de coiffe [m7Gp3N], un 5' UTR, un cadre de lecture ouvert (ORF) codant pour le gène d'intérêt (GOI), un 3' UTR et une queue de 40–120 résidus d'adénosine [queue poly (A)]. Les vaccins à ARNm auto-amplifiés sont dérivés des génomes d'ARN modifiés de virus à ARN à brin plus tels que les alphavirus ou les flavivirus et les picornavirus [56].

Par conséquent, il code non seulement l'antigène d'intérêt flanqué des UTR 5' et 3', mais contient également un amplicon nécessaire à l'amplification intracellulaire de l'ARN améliorant les niveaux d'expression de l'antigène[57].

3.1.2.2 Vaccin à vecteur viral

Cette technologie a été largement explorée depuis une trentaine d'année dans 2 domaines : la vaccination anti-cancer et la vaccination anti-infectieuse. On utilise dans ce type de vaccin un virus non pathogène pour déclencher une réponse immunitaire contre la maladie concernée. Le virus utilisé est appelé « vecteur viral » : il s'agit de virus atténués, ou naturellement non pathogènes pour l'homme ; ils ne peuvent pas provoquer de maladie. Ces virus sont donc utilisés comme outils de recherche[58]. On a modifié leur génome en y insérant la séquence d'ADN ou d'ARN de la protéine d'intérêt. Une fois que le vecteur viral est injecté, il infecte des cellules de l'hôte, et leur délivre son ADN ou ARN ; la machinerie de la cellule exprime alors la protéine vaccinale, qui va être prise en charge par les cellules présentatrice d'antigènes et va activer les lymphocytes T et B [59].

Les vaccins anti-Covid-19 basés sur ce principe apportent les instructions génétiques pour construire la protéine S du SARS-CoV-2 au sein des cellules de la personne vaccinée. Ils sont génétiquement modifiés pour être incapables de se répliquer dans les cellules qu'ils « infectent »[12].

De nombreux virus différents ont été développés comme vecteurs et peuvent être classés en deux grandes catégories :

- les vecteurs viraux non répliquatifs

- les vecteurs viraux capables de réplication.

Les adénovirus humains et non humains sont les virus les plus utilisés dans les vaccins vectorisés viraux non réplicatifs[60].

Le vaccin développé par Merck est un exemple de vaccin vectorisé viral réplicatif. Il utilise le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV). Chez l'homme, ce virus est généralement asymptomatique ou provoque une légère maladie de type grippal. Les adénovirus injectent leur message sous forme d'ADN dans le noyau des cellules, Après, cet ADN du vecteur va dans le noyau où le transgène -gène étranger- est exprimé en protéine viral par le même mécanisme que celui utilisé pour exprimer les gènes cellulaires normaux, ces vecteurs n'ont pas de mécanisme leur permettant d'intégrer leur ADN viral au génome de la cellule. L'ADN est directement transcrit en ARN messager puis traduit en protéine S pour la reconnaissance cellulaire suivi d'une activation de cascade de production des anticorps anti cette protéine (Figure 27)[11].

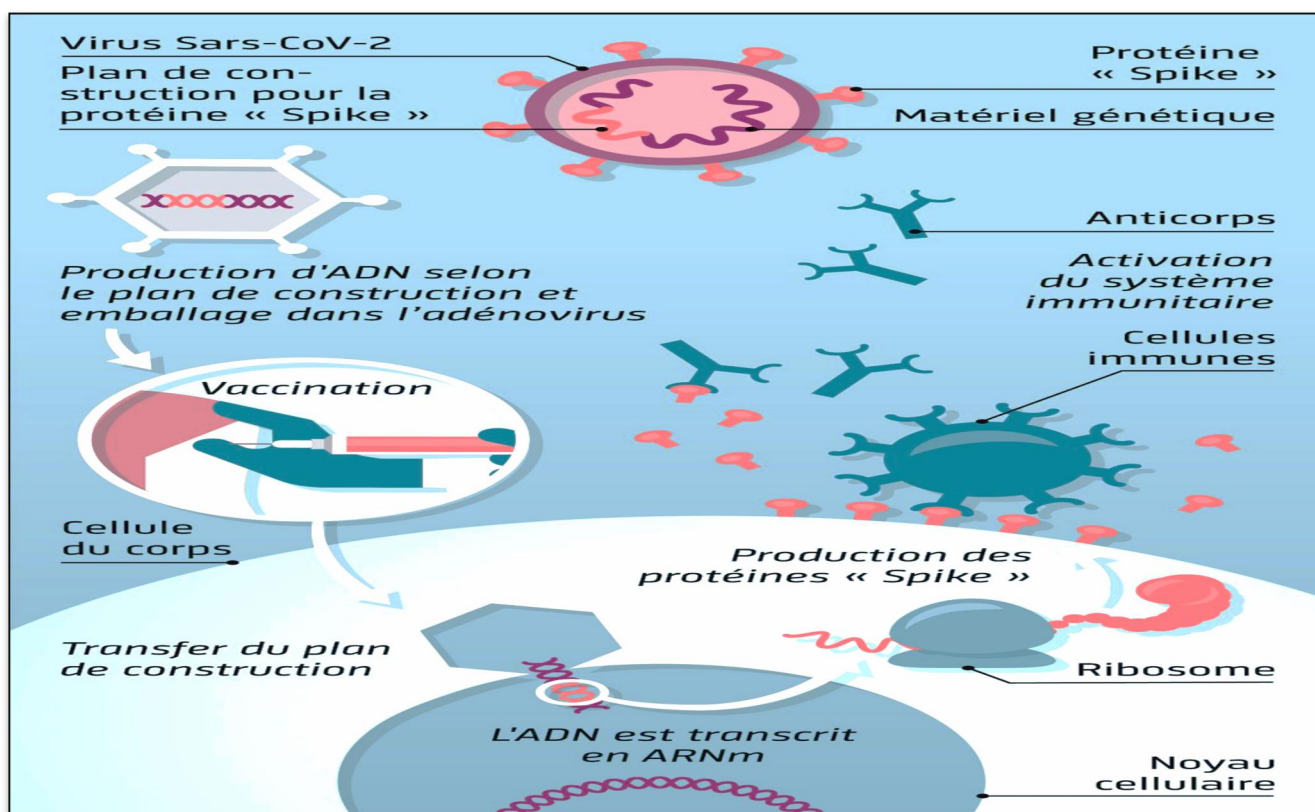


Figure 27: fonctionnement des vaccins à vecteur[13]

Une liste non exhaustive de vaccins anti-Covid-19 est présentée en annexe II et III.

3.2 Conservation des vaccins

La conservation des vaccins utilisés par type sont mentionnés en dessous (Tableau 5):

Tableau 5 : Conditions de conservation des vaccins

Vaccins	Conditions de conservation	Références
Vaccins inactivés	Stocker et transporter entre +2 et +8 un an, protéger de la lumière, ne pas congeler.	[14]

Vaccins à protéine recombinante	-Une durée de conservation de 9 mois est proposée. Le vaccin est fourni sous forme de suspension réfrigérée conservée à 2-8 °C dans un flacon unidose ou un flacon contenant 10 doses (0,5 ml chacune). Les flacons doivent être protégés de la lumière. Après le prélèvement de la première dose, le flacon peut être conservé à 2-8 °C pendant 6 heures maximum. Le flacon doit être jeté si le vaccin n'est pas utilisé pendant cette période	[15]
Vaccins à vecteur viral	- se conserve au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. -Une fois la première dose prélevée, la durée de conservation est de 48 heures si le flacon est remis au réfrigérateur, ou 6 heures si le flacon est conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C).	[16]
Vaccins à ARN m	-évitiez d'exposer directement les fioles à la lumière du soleil et aux rayons ultraviolets et réduisez au minimum leur exposition à l'éclairage ambiant. - Ne recongelez pas les fioles décongelées. - conservez-les dans un congélateur à ultra-basse température (entre -90 et -60 °C [-130 et -76 °F]) jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, ils peuvent également être conservés entre -25 et -15 °C (-13 et 5 °F) pendant une période maximale de 2 semaines. Elles doivent demeurer congelées et à l'abri de la lumière, dans les boîtes d'origine, jusqu'à leur utilisation. -concernant le transport, il est recommandé de transporter les fioles à une température de -90 à -60 °C (-130 à -76 °F), ni au moins, le transport peut se faire à une température de -25 à -15 °C (-13 à 5 °F).	[60]

3.3 Avantage et inconvénients des vaccins anti-Covid-19

Parmi les quatre grands types de vaccins utilisés contre la Covid-19 différentes spécificités, avantages et inconvénients sont observés. Les principaux avantages et inconvénients sont résumés dans le tableau 7 :

Tableau 7 : Avantage et inconvénients des vaccins anti-Covid-19

technologies	Type De Vaccin	Avantages	Inconvénients	Référence
Technologie classique	Inactivé	. Leur principal avantage est d'induire très peu d'effets secondaires, et de pouvoir être administré même aux personnes dont le système	nécessitent souvent plusieurs doses ou des rappels	[61-62-63-64-65]

		immunitaire est affaibli.		
	Protéine S recombinante	Induit des réponses élevées d'anticorps neutralisants et une immunité protectrice.	Principalement des réponses humorales ; besoin de doses répétées et d'adjuvants	[66]
	Protéines RBD recombinantes	Plus sûr et plus efficace que les autres vaccins RBD ; induit des réponses d'anticorps neutralisants et de lymphocytes T, une immunité protectrice et une protection croisée	Nécessite des doses répétées et des adjuvants	[67-68-69-70]
Nouvelle technologie	ARN messager	la protéine cible induit une réponse immunitaire complète spécifique (anticorps et lymphocytaire T). C'est un avantage par rapport aux vaccins inactivés ou sous-unitaires qui induisent uniquement une réponse immunitaire	Les effets secondaires à long terme encore mal documentés de ces vaccins Ces vaccins doivent être stockés à -70-80°C	[16-17]
	Vecteur viral	Induit des réponses d'anticorps neutralisants, une immunité protectrice et/ou des réponses de lymphocytes T	Pourrait induire un effet ADE ; éventuellement présenter une immunité préexistante. Intégration génomique possible d'ADN étranger ; instabilité du vecteur viral	[18]

4 Réaction immunitaire aux vaccins anti-COVID-19

Les vaccins devraient utiliser une formulation capable d'induire rapidement des taux élevés d'anticorps neutralisants AcN avec un ratio AcN/Ac totaux le plus élevé possible afin de minimiser les risques d'exacerbation de la maladie. Il serait préférable d'éviter les adjuvants inducteurs de réponses de type Th2 [71].

4.1 Réaction immunitaire aux vaccins inactivés

L'administration des vaccins inactivés anti-Covid-19 induit la production des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2, ainsi que des réponses immunitaires cellulaires (Th1) dirigées contre la protéine spike et d'autres protéines de surface, qui peuvent contribuer à la protection contre la Covid-19. La particularité de ce vaccin c'est que la réponse immunitaire cellulaire n'est donc pas limitée à la protéine S. Elle est également dirigée contre d'autres antigènes de surface du SARS-CoV-2 [19].

4.2 Réaction immunitaire aux vaccins à vecteur viral

Lorsque le vaccin est injecté dans le corps, la protéine Spike est détectée par le système immunitaire, qui produit des anticorps capables de l'identifier et de se lier à elle. Ces anticorps sont alors prêts à combattre la protéine Spike présente sur la surface du virus lorsqu'il pénètre dans le corps et empêchent la Covid-19 de se développer. Le système immunitaire réagit au vaccin et mémorise la protéine Spike, de sorte que, lorsque le corps rencontre le virus SARS-CoV-2 complet, il se souvient qu'il doit générer de nouveaux anticorps pour lutter contre le virus.

Ce processus de mémorisation permet généralement à un vaccin de fournir une protection plus durable contre la maladie.

4.3 Réaction immunitaire aux vaccins à protéine recombinante

L'administration d'un vaccin à base de nanoparticules de protéine recombinante produit de fortes réponses de cellules T CD4+ de type Th1 ; Celles-ci comprenant des phénotypes effecteurs multifonctionnels qui produisent de l'interféron gamma (IFN γ), du TNF α et l'IL2 ,ces derniers activent les cellules B pour produire des anticorps spécifiques de protéine S et du domaine de liaison au récepteur (RBD) tous en neutralisant le virus.

Le recrutement de lymphocytes dans les organes lymphoïdes fait apparaître des changements dans l'abondance des cellules immunitaires circulantes après la vaccination à adjuvant puissant [72].

5 Développement et production des vaccins anti-Covid-19

L'élaboration d'un vaccin se décompose en deux parties (Figure 28):

- Le concept de la fabrication ou le développement de la substance active
- la production pharmaceutique ou industrielle

L'objectif est de produire un antigène (Ag) capable de stimuler la production d'anticorps par le système immunitaire. Cet Ag, qui provient de la génétique du virus SARS-CoV-2, peut être inactivé ou produits par génie génétique à partir d'une cellule animale, comme pour les vaccins anti-Covid 19. Les laboratoires utilisent les cellules qui s'appellent Sf9 dans les vaccins recombinants [73].

5.1 Développement des vaccins

Dans l'état non épidémique, le développement des vaccins se fait en 4 grandes étapes (Figure 29):

- Recherche - Preuve de concept des vaccins,
- développement Pharmaceutique,
- développement préclinique,
- développement clinique

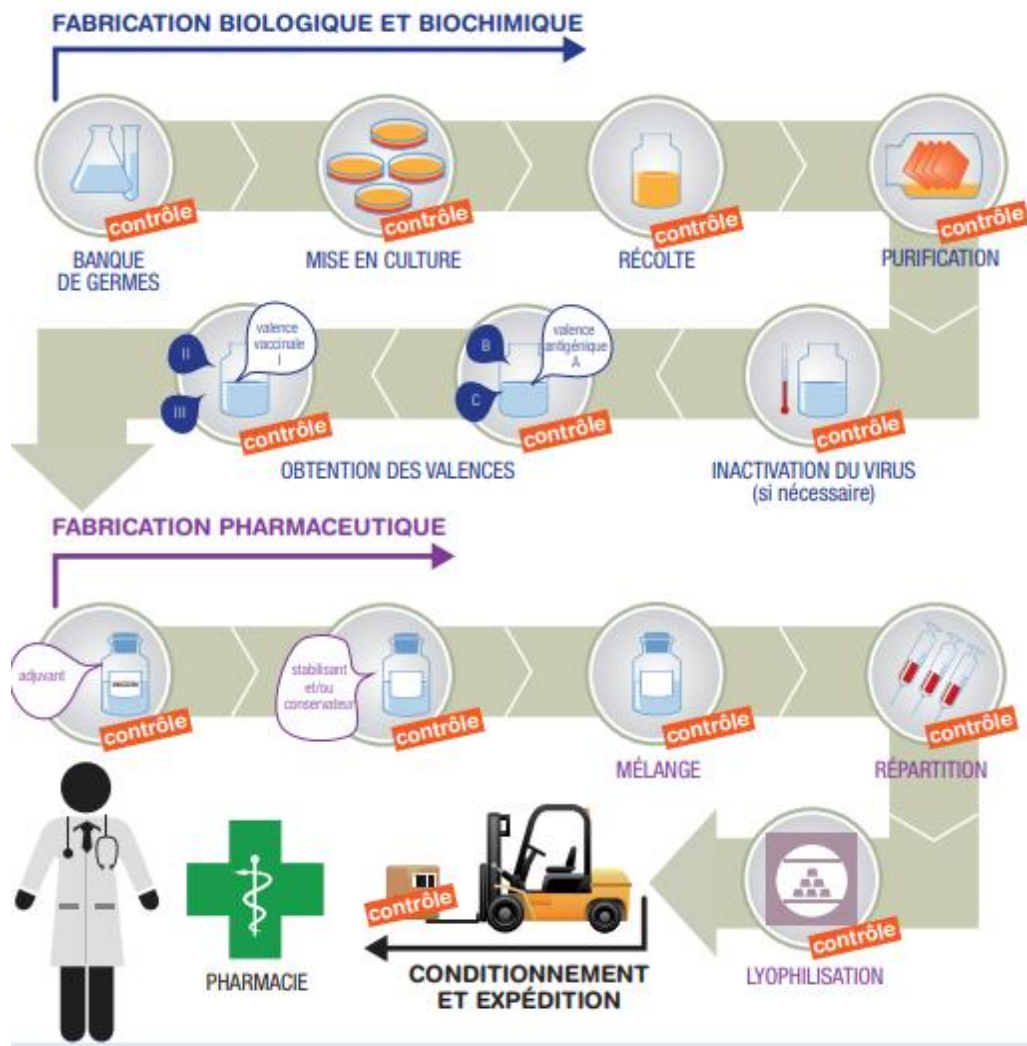


Figure 28 : Procédure de fabrication des vaccins[74]

Le développement de vaccins contre le SARS-CoV-2 suit un calendrier accéléré (Figure 29). En raison des connaissances acquises lors du développement initial de vaccins contre le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV, la phase de découverte a été omise. Les processus existants ont été adoptés, plusieurs phases d'essais cliniques se déroulant en parallèle. En attendant, les producteurs de vaccins ont démarré la production à grande échelle de plusieurs candidats vaccins. Ensuite ces vaccins candidats seront homologués par les autorités [75].

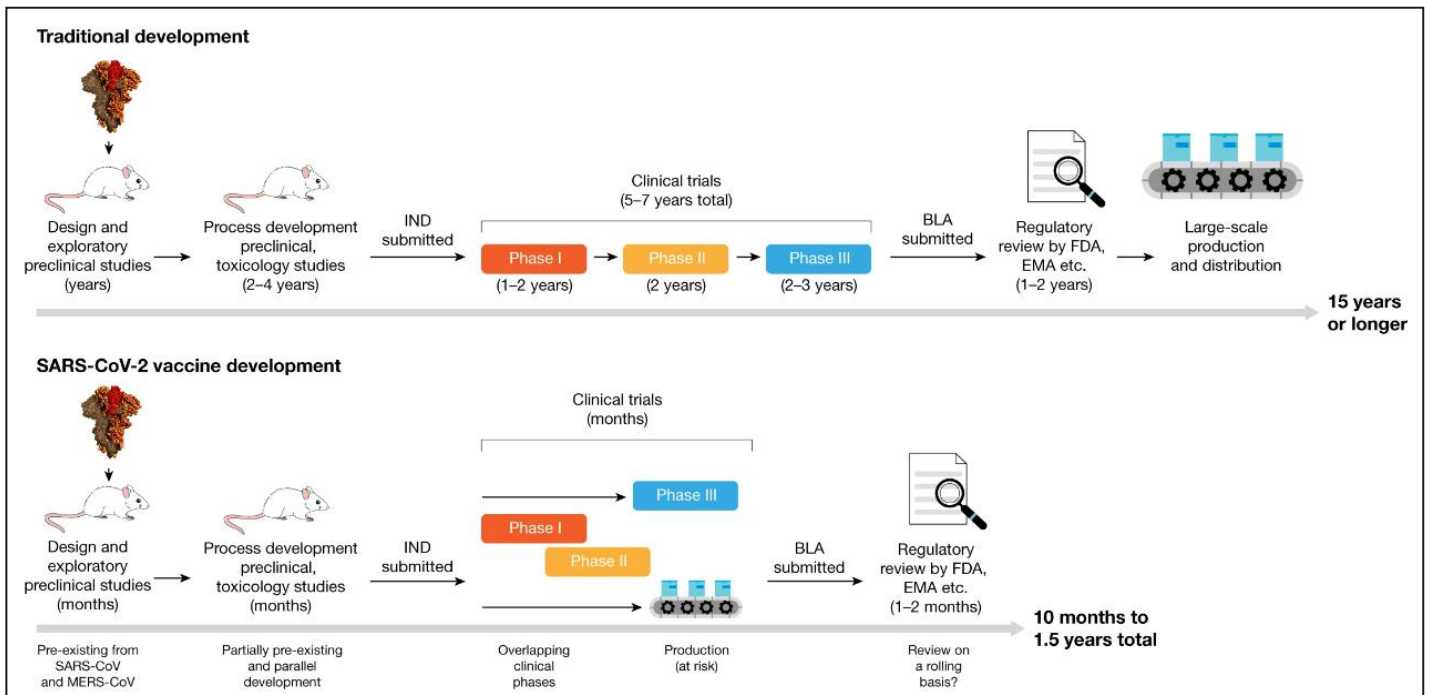


Figure 29 : Comparaison de développement des vaccins traditionnels et des vaccins anti-COVID-19[74]

Le processus de développement se déroule habituellement en 10 à 15 ans alors que pour le vaccin contre la COVID-19 il a duré 12 à 24 mois, comme le montre la figure 31. Néanmoins, ils doivent répondre aux mêmes exigences strictes que tous les autres vaccins (Figure 30)[21].

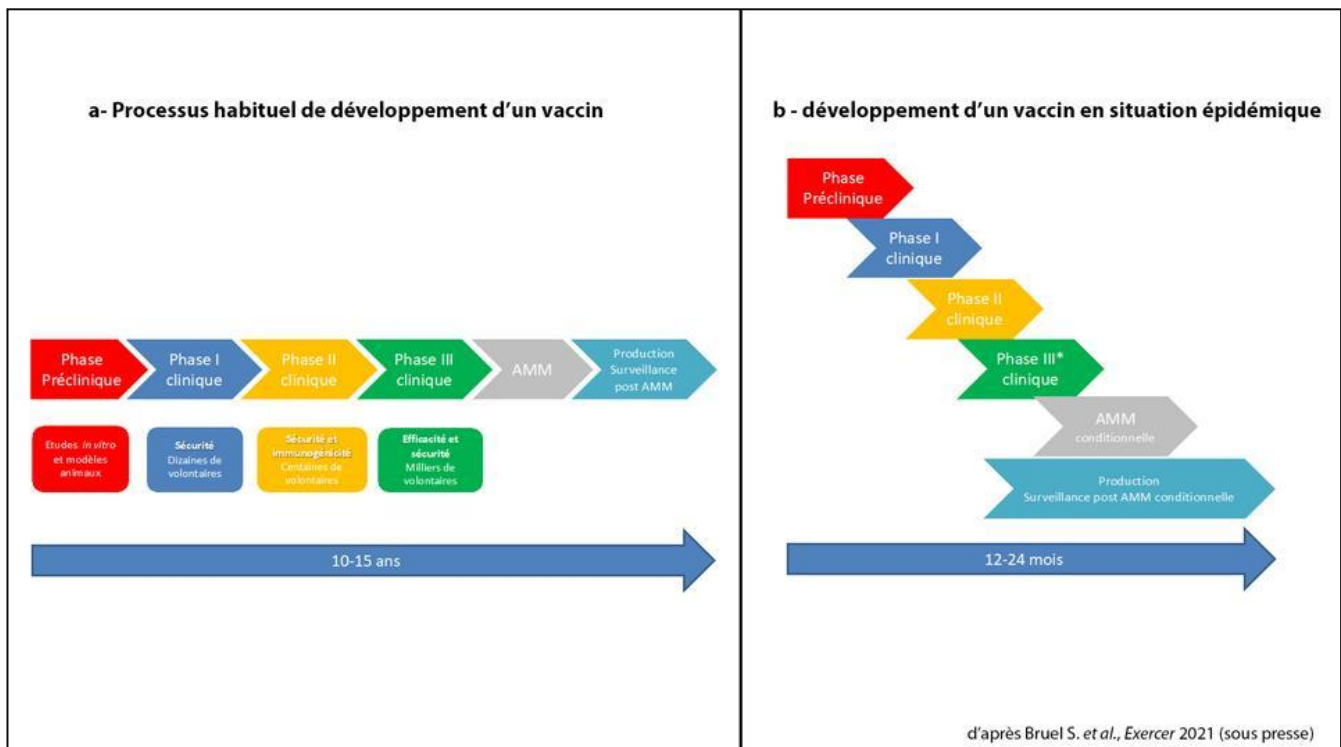


Figure 30 : développement accélérée des vaccins anti-Covid-19[75]

Avant la Covid-19, aucun vaccin contre une maladie infectieuse n'avait été développé en moins d'un an et aucun vaccin n'existait pour lutter contre un coronavirus humain. Au début de cette crise sanitaire

et pour en sortir, des investissements considérables dans le monde de recherche ont été mobilisés pour développer des vaccins contre ce virus[76].

Les vaccins en général et le vaccin anti-Covid-19 sont considérés comme médicament et ils sont soumis à des réglementations strictes (**ANNEXE VI**)[75].

Concernant les vaccins anti-Covid-19, ils doivent faire l'objet aussi d'un suivi strict lors des différents phases cliniques : la phase I cerne la toxicité du vaccin, la phase II évalue l'efficacité, la phase III continue l'évaluation de l'efficacité, en s'ouvrant à plusieurs milliers (ou dizaines de milliers) de volontaires(Figure31) [75].

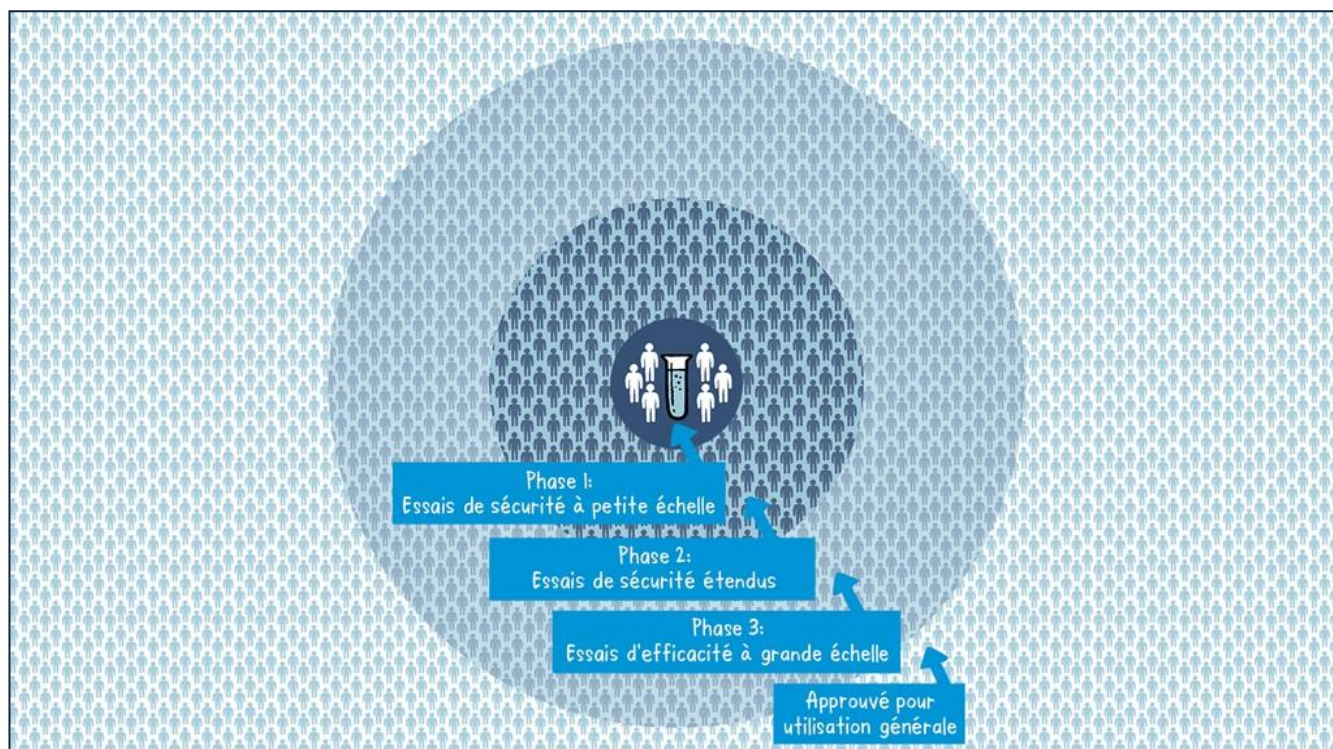


Figure 31 : Différentes phases cliniques de développement du vaccin anti-COVID-19[23]

Selon l'OMS, en août 2021, il y avait 110 vaccins contre le SARS-CoV-2 autorisés ou en phase d'étude clinique, ainsi que 184 vaccins potentiels à l'étude. Plusieurs vaccins étudiés lors d'essais cliniques de phase 3 ont montré une efficacité allant jusqu'à 95 pour cent, 21vaccins sont approuvés par au moins une autorité nationale pour administration au public [77]. Ils provoquent peu de problèmes de tolérance et peuvent exprimer un large éventail d'antigènes viraux, incluant tous les antigènes de surface[79-80].

5.2 Production des vaccins anti-Covid-19

5.2.1 Vaccin inactivé

Les vaccins viraux inactivés peuvent l'être par voie physique ou chimique ont déjà été développés avec succès chez l'Homme contre la poliomyélite, l'hépatite A et la grippe [78]. Le SARS-CoV-2 est cultivé dans des cellules Vero E6 pour une multiplication importante puis inactivé pour être généré et produit rapidement dans un contexte épidémique. Il est généralement purifié puis adjuvé avec de l'alun ou des huiles spécifiques, ensuite conditionné pour être administrer (Figure 32)[81].

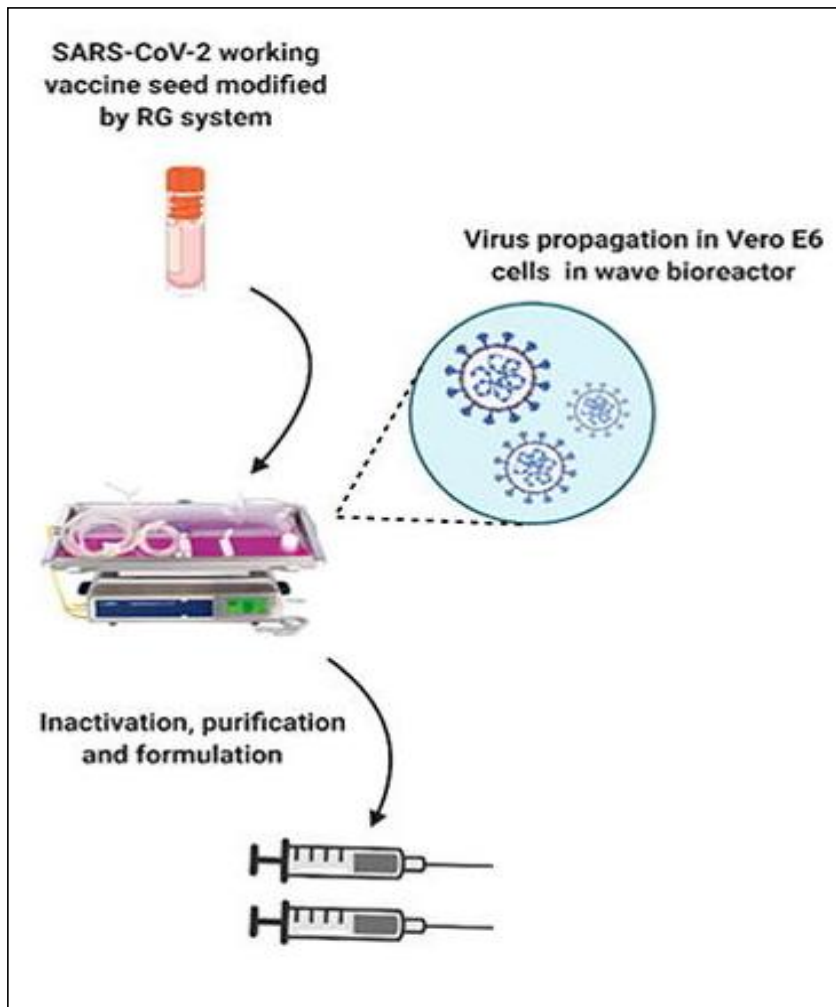


Figure 32: Production de vaccin inactivé[82]

Le virus est inactivé selon des plateformes et des méthodes bien établies (Figure33) :

-chimiques : ph faible, solvants (ethanol,propannol), ou détergents (Triton), PVP-1 (Polyvinylpyrrolidone).

-physique : chaleur (chauffage), UV [82].

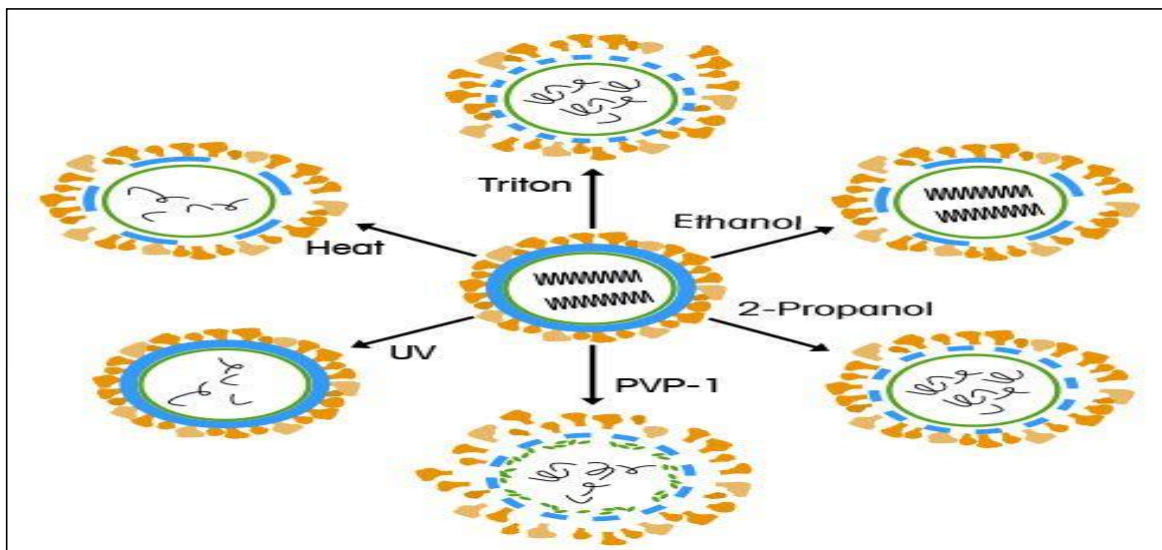


Figure 33 : Plateformes d'inactivation viral des vaccins[20]

5.2.2 Vaccin a protéine recombinante

5.2.2.1 Sous unité protéique à base d'adjuvant

Après avoir identifié un antigène qui peut être utilisé pour stimuler une réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2, le gène correspondant est modifié et inséré dans un baculovirus (un type de virus d'insecte). Le baculovirus contenant le gène de l'antigène recombinant est utilisé pour infecter les cellules d'un certain type de mite (appelées cellules Sf9) ; Il se multiplie (se réplique) dans ces cellules. Le gène antigénique recombinant du baculovirus pénètre dans le noyau de la cellule Sf9 où il est transcrit en ARNm. La machinerie naturelle des cellules Sf9 traduit l'ARNm pour produire de grandes quantités de la protéine antigénique recombinante. Ces dernières sont récoltées à la surface des cellules Sf9, purifiées et disposées autour d'un noyau de nanoparticules. Ces nanoparticules de protéines antigéniques recombinantes sont mélangées avec l'adjuvant Matrix-M pour créer le vaccin expérimental (Figure 34)[83].

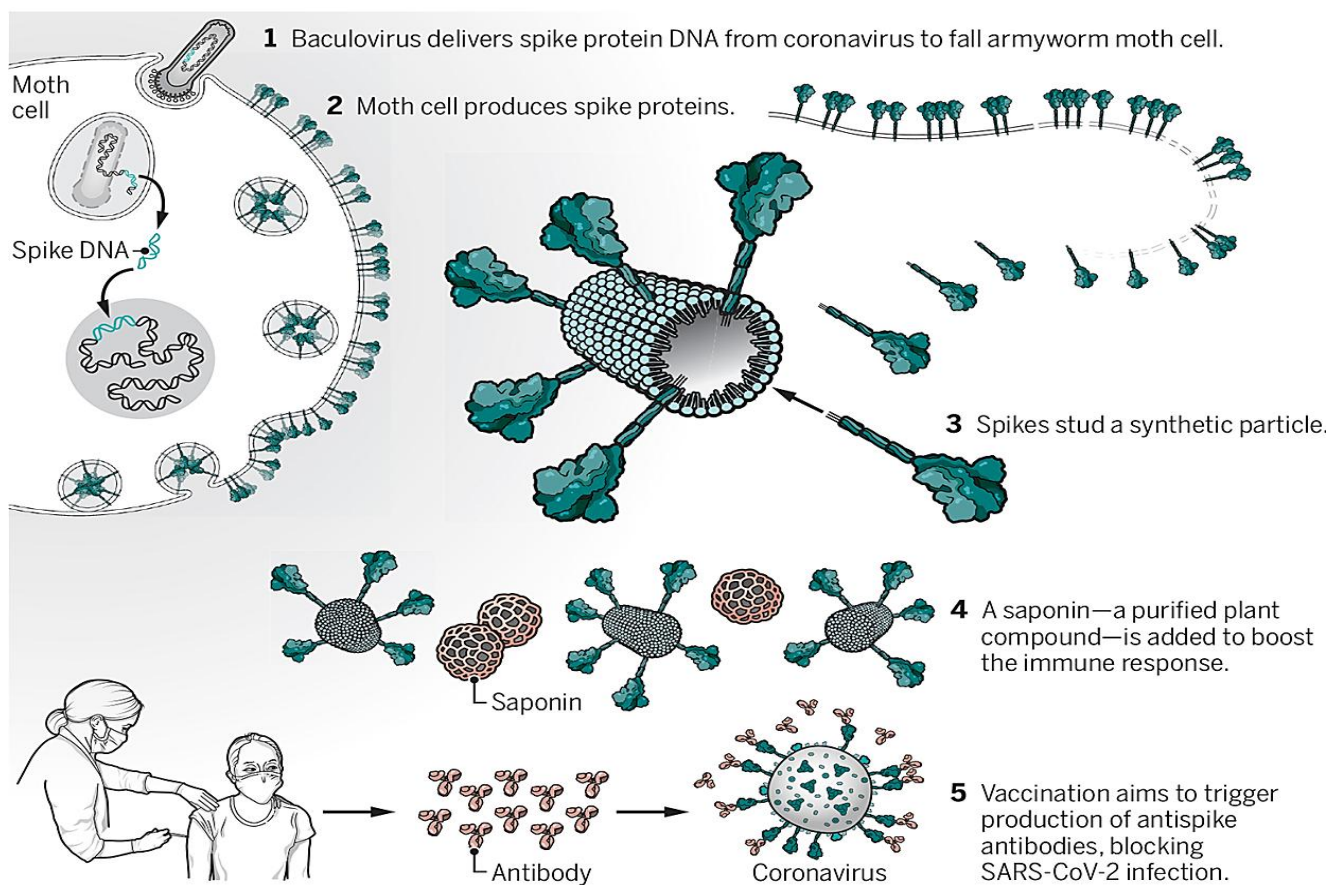


Figure 34:Etapes d'extraction nanoparticules de protéines avec adjuvant[83]

5.2.2.2 VLP (virus-like-protein) ou pseudo-particules virales

La technologie VLP et la sécurité des VLP de coronavirus sont bien établies et leur production à grande échelle selon les normes de bonnes pratiques de fabrication est relativement simple. Il n'y a qu'un seul vaccin SARS-CoV-2 à base de VLP en cours d'essai clinique et 5 en cours de développement préclinique. Ils sont produits :

- soit in vivo à partir d'un vecteur viral tel que le Modified Vaccinia Ankara (MVA) qui exprime les composants VLP (une plateforme en cours de développement par GeoVax),
- soit, le plus souvent, in vitro à partir de cellules productrices telles que les plantes génétiquement modifiées [84].

5.2.3 Vaccin à vecteur viral

En laboratoire, on extrait la séquence de l'ARN du coronavirus qui contient l'information pour fabriquer sa protéine de surface Spike S, puis, la séquence d'ARN-Spike est convertie en séquence ADN-Spike. Celle-ci est insérée dans le chromosome d'un adénovirus en modifiant la protéine de surface Spike sur sa surface (Figure 35)[23].

1.

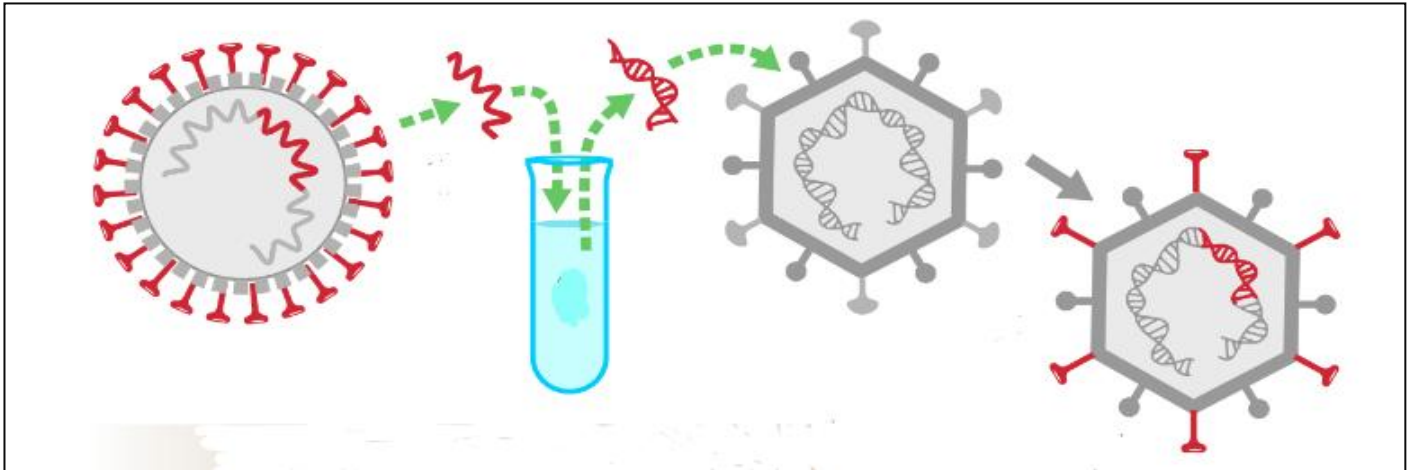


Figure 35 : Fabrication d'adénovirus modifié en laboratoire.

[24]

La production de vaccin à vecteur viral se fait en différentes étapes :

Au cours des différents étapes, diverses plates-formes technologiques sont utilisées telles que :

- la réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour identifier rapidement le vaccin et la technologie de séquençage pour vérifier que le vecteur adénoviral porte le code génétique de la protéine de pointe.
- la chromatographie liquide à haute pression (HPLC) pour évaluer la pureté et la chromatographie d'échange d'anions (AEX) pour mesurer le titre viral[85].

5.2.4 Vaccin à ARN messager

La technologie des vaccins à ARN messager est connue depuis une dizaine d'années, mais malgré son attrait (simplicité de concept, rapidité de développement, facilité de production) elle n'a pas pu bénéficier des investissements nécessaires avant la mobilisation résultant de la pandémie de COVID-19. L'ARNm, est un fragment du matériel génétique du sars-cov-2, encapsulé dans des nanoparticules composées de divers lipides (liposomes) constituant les vaccins à ARN anti-Covid-19. Ces vaccins ont pour particularité intéressante de pouvoir être produits très facilement en très grande quantité[24].

Ils sont fabriqués selon différentes étapes :

Les composants sont assemblés pour former les nano-particules lipidiques via différentes étapes de mélange et d'ultrafiltration, avant une dernière étape de filtration stérile.

6 Contrôle qualité des vaccins anti-Covid-19

Les contrôles de qualité et de sécurité des vaccins représentent 70 % du temps de fabrication des vaccins. Un double contrôle est nécessaire : les tests sont de la responsabilité, d'une part, de l'industriel et, d'autre part, d'une autorité nationale indépendante[25].

L'industriel effectue des tests relatifs :

- ✓ à la qualité tel que :
 - identité, c'est-à-dire l'adéquation du produit fini avec ce qui est attendu
 - stabilité des composants du vaccin
- ✓ à l'efficacité :
 - Activité du vaccin in vitro / in vivo
- ✓ à la sécurité du vaccin :
 - sécurité microbiologique, c'est-à-dire absence de contamination par des micro-organismes étrangers.

À chaque étape de sa fabrication. Leurs résultats conditionnent la libération des lots de vaccins, phase qui précède la commercialisation [26-27].

7 Indication et contre-indications des vaccins anti- COVID-19

7.1 Indication des vaccins

L'utilisation des vaccins anti-COVID-19 actuellement confère des niveaux élevés de protection contre les issues graves de la maladie pour tous les variants, y compris le variant Omicron moyennant une dose de rappel. En conséquence, ils sont indiqués pour obtenir une réponse en anticorps plus large contre les variants en circulation et émergents tout en conservant une protection contre les formes graves de la maladie et les décès[28].

Les indications particulières concernent essentiellement [86] :

- la femme enceinte.
- les personnes âgées.
- les personnes présentant une immunodépression modérée ou sévère
- les personnes présentant des comorbidités.

7.2 Contre-indication des vaccins anti-Covid-19

Les vaccins anti-Covid-19 sont contre indiqués dans les cas suivants [87] :

- antécédents de réaction anaphylactique à l'un des composants du vaccin ; Les personnes ayant une réaction anaphylactique après la 1^e dose de vaccin ; ne doivent pas recevoir une 2^e dose du même vaccin.
- personnes présentant une forme aiguë de COVID-19 confirmée par un test PCR.
- des épisodes de syndrome de fuite capillaire.
- traitement par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 (contre-indication temporaire).
- syndrome thrombotique et thrombocytopénie (STT) après la première dose de vaccination.
- l'enfant : le syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) faisant suite à une Covid-19 constitue un motif de contre-indication à la vaccination contre la covid 19.
- Personnes ayant des troubles immuno-inflammatoires à type d'anémie hémolytique auto-immune et d'hémophilie acquise[87].

8 Campagne de vaccination

Le programme de vaccination a pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité imputables aux Covid-19 évitables par la vaccination. En mai 2021, l'Assemblée mondiale de la Santé, l'organe décisionnel de l'OMS, a en effet fixé l'objectif mondial consistant à vacciner 10 % de la population générale de tous les pays contre la COVID-19 d'ici la fin du mois de septembre 2021, puis 30 % à la fin décembre 2021, Il a aussi été décidé lors du sommet mondial sur la COVID-19 en marge de l'Assemblée des Nations Unies, en septembre dernier, que 70 % de la population mondiale doit être entièrement vaccinée d'ici septembre 2022. Jusqu'à présent, 16 pays du continent ont atteint l'objectif de 10 % de vaccination, dont l'Algérie. Trois autres ont atteint l'objectif des 40 %. En tout, seulement 66 millions de personnes en Afrique, soit 4,8 % de la population du continent, ont été entièrement vaccinées contre la COVID-19. Un premier lot de 364.800 doses de vaccins anti-COVID-19 a été réceptionné samedi 03 avril 2021, à l'aéroport international d'Alger Houari Boumediene, dans le cadre de la coalition internationale du vaccin contre la COVID-19 (COVAX).

8.1 Le COVAX

COVAX est l'un des trois piliers de l'accélérateur d'accès aux outils COVID-19 (ACT), qui a été lancé en avril en réponse à cette pandémie. Réunir les gouvernements, les organisations mondiales de santé, les fabricants, les scientifiques, le secteur privé, la société civile et la philanthropie, dans le but de fournir un accès innovant et équitable aux diagnostics, traitements et vaccins COVID-19. Le pilier COVAX se concentre sur ce dernier. C'est la seule solution véritablement mondiale à cette pandémie, car c'est le seul effort pour garantir que les gens aux quatre coins du monde auront accès aux vaccins COVID-19 une fois qu'ils seront disponibles, quelle que soit leur richesse.

8.2 Installation COVAX

L'objectif de l'installation est de surveiller en permanence l'image globale des vaccins COVID-19 pour identifier les vaccins candidats les plus appropriés, en fonction du mérite scientifique et de l'évolutivité. Le rôle principal de l'installation COVAX est de maximiser les chances que les habitants des pays participants aient accès aux vaccins contre la COVID-19 aussi rapidement, équitablement et en

toute sécurité que possible. En rejoignant le Fonds, les pays et économies participants auront non seulement accès au portefeuille de vaccins COVID-19 le plus vaste et le plus diversifié au monde, mais également à un portefeuille activement géré. L'installation surveille en permanence le paysage des vaccins COVID-19 pour identifier les vaccins candidats les plus appropriés, en fonction du mérite scientifique et de l'évolutivité, et travaille avec les fabricants pour les inciter à accroître leur capacité de production avant que les vaccins ne reçoivent l'approbation réglementaire[29].

9 Rôle du pharmacien dans le contrôle qualité des vaccins anti-COVID-19

Les pharmaciens directeurs techniques ont pu dans l'industrie maintenir les exigences de qualité des vaccins anti-Covid-19 par :

- justifier à tous moment que les vaccins fabriqués et /ou distribués sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires.
- il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'établissement concernant:
 - la fabrication ,l'importation et l'exportation, la distribution des vaccins ainsi que toutes les opérations de stockage y afférentes.
 - la publicité, l'information, la pharmacovigilance, la matériau-vigilance, le suivi et le retrait des lots.

Le pharmacien veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité des vaccins [88].

10 Rôle du pharmacien dans la promotion de vaccination anti-Covid-19 à l'Hôpital et à l'officine

La pratique des pharmaciens, consiste à garantir la continuité des soins et des traitements, à augmenter la couverture vaccinale et à œuvrer en première ligne pour fournir conseils, consultations, dépistage et orientations aux citoyens sur la Covid-19, afin de maximiser leur contribution en faveur des patients et des systèmes de santé sachant que la valeur des services de pharmacie ont démontré leur aptitude à améliorer la qualité de vie des individus surtout dans les cas de la prévention des épidémies.

10.1 Rôle du pharmacien dans la promotion des vaccins anti-Covid-19 à l'officine

A travers la publication de l'arrêté numéro 43 du 07 Aout 2021 modifiant l'arrêté numéro 2 du 25 janvier 2021 portant institution de la campagne de vaccination contre la COVID-19, instituant ainsi, la vaccination comme une partie des missions octroyées aux pharmaciens officinaux, le pharmacien aujourd'hui peut faire l'acte vaccinale dans les conditions suggérée par le ministère de la sante algérienne [89-90].

Le pharmacien contribue avant, au cours et après la vaccination anti –COVID-19, avant. il doit recueillera toutes les informations nécessaires pour la sécurité des patients qui ont atteints les critères d'éligibilité à la vaccination (Annexe VII) , si le patient présente des troubles d'hémostase ou passe par une maladie chronique ,personne ayant des antécédents de réaction anaphylactique, ne doit pas subir

une vaccination au niveau de l'officine et le pharmacien doit l'orienter vers une structure de santé (Annexe VIII).

Le pharmacien a un rôle crucial dans le maintien de la chaîne froide des vaccins, il doit surveiller et bien conserver les vaccins en les séparant nettement par leurs types, et de ne pas les sortir du réfrigérateur en grande quantité à l'avance, au cours de l'administration des vaccins, le pharmacien doit vérifier avant les caractéristiques de chaque vaccin utilisé dans son officine, connaître les modalités de l'administration en effectuant l'injection et donner les informations nécessaires aux patients dans tout ce qui concerne les vaccins anti-Covid-19. Après la vaccination, le pharmacien d'officine déclare les effets indésirables en envoyant un formulaire vers le centre national de pharmacovigilance pour l'évaluer [30] (Annexe IX).

Pendant cette crise, le réseau de pharmacies œuvrant à proximité des domiciles des citoyens a joué un rôle essentiel pour appuyer les communautés locales et garantir un accès continu aux traitements. Les pharmacies d'officine sont restées accessibles 24 h/24 et 7 j/7. Dans de nombreuses régions, notamment dans les zones rurales ou à faible densité démographique, les pharmacies d'officine étaient les seules à proposer des services de vaccination anti-Covid-19 aux communautés locales. Les pharmacies ont œuvré en première ligne pour fournir conseils, orientations à de nombreuses personnes sur la maladie COVID-19, parvenant ainsi à limiter les visites inutiles aux urgences. Dans bon nombre de pays européens, les pharmaciens ont également contribué, sur le plan structurel, aux stratégies de vaccination de la COVID-19. Les pharmacies d'officine ont démontré la valeur qu'elles présentaient pour les patients comme pour les systèmes de soins de santé pendant la dernière crise. Elles sont également prêtes à accroître cette contribution dans le cadre de modèles de coopération durable avec d'autres professions et prestataires de soins de santé de la collectivité [32].

“Les situations de crise telles que l'épidémie de coronavirus peuvent offrir l'occasion de modifier les responsabilités traditionnelles des différents prestataires de soins de santé et d'étendre le rôle de certains prestataires tels que les pharmaciens d'officine pour leur permettre d'assurer quelques-unes des tâches réservées aux médecins et ainsi leur libérer du temps pour se concentrer plus efficacement sur les cas les plus complexes”-OECD.

Dans toute l'Europe, les pharmaciens d'officine contribuent désormais également de diverses manières significatives aux campagnes de vaccination contre la COVID-19. Leur participation, sur le plan structurel, à l'administration des vaccins contre la COVID-19 dans le cadre des campagnes de vaccination massive a été confirmée dans huit pays européens. Les pharmaciens d'officine contribuent de diverses autres façons pertinentes aux campagnes de vaccination contre la COVID-19, notamment en se chargeant des tâches de gestion de l'approvisionnement et de préparation des vaccins, par exemple, dans les centres de vaccination massive, de la distribution des vaccins aux structures de soins et de la mise à disposition d'informations et de conseils fiables et compréhensibles pour le grand public. En particulier, les pharmaciens sont aussi souvent la source privilégiée des patients pour leurs questions liées à la sécurité et à l'efficacité des vaccins. À cet égard, les pharmaciens d'officine sont également très bien placés pour signaler les effets indésirables suspectés des vaccins contre la COVID-19 et, en tant que tels, font partie des contributeurs clés au système de pharmacovigilance de l'Union européenne.

Au niveau mondial, les pharmaciens d'officine anglais ont graduellement été autorisés à administrer les vaccins contre la COVID-19 en pharmacie. Initialement, seules quelques pharmacies étaient en mesure de respecter les critères du gouvernement en matière de capacité pour l'administration des vaccins contre la COVID-19 [33]. Grâce à l'assouplissement des critères, à la fin du mois de mars 2021, plus de 400 pharmacies d'Angleterre administraient les vaccins contre la COVID-19 aux patients. Le 22 mars 2021, le service de santé national britannique — National Health Service (NHS) — a confirmé que 1,7 million de vaccins avaient été inoculés dans des lieux d'intervention dirigés par des pharmacies d'officine. L'Irlande du Nord, l'Écosse et le Pays de Galles ont, eux aussi, confirmé que les pharmacies d'officine seraient mobilisées sur le plan structurel pour l'administration des vaccins contre la COVID-19 aux patients. En Grèce, Ces dernières années, le rôle des pharmaciens d'officine dans l'augmentation de la couverture vaccinale a été renforcé. Depuis 2019, les pharmaciens d'officine grecs peuvent administrer les vaccins contre la grippe en pharmacie, en complément de leurs services de vaccination existants, et cette pratique a déjà donné de très bons résultats.

Avant le lancement de la campagne de vaccination contre la COVID-19, l'Association pharmaceutique panhellénique (PFS) a organisé un programme de formation complet à destination des pharmaciens, pour les aider dans leur rôle crucial de promotion de la vaccination auprès du grand public en mettant à disposition des informations valables et fiables. Plus de 8000 pharmaciens ont actualisé leurs connaissances sur le développement de vaccins contre la COVID-19 grâce à l'Institut d'apprentissage tout au long de la vie et de développement professionnel pour les pharmaciens (Institute for Lifelong Learning and Professional Development of Pharmacists - IDEEAF), où le programme de formation s'est déroulé, et agiront en tant que centres d'information et de conseil sur la vaccination contre la COVID-19 pour les citoyens. En outre, depuis avril 2021, les pharmacies d'officine autours du monde sont équipées d'un système où le statut vaccinal COVID-19 d'un patient est affiché dans une fenêtre contextuelle pour le pharmacien. Ce message constitue un élément déclencheur invitant le pharmacien à engager un dialogue de sensibilisation avec son patient. Des webinaires ont été élaborés pour former les pharmaciens sur la manière de réagir face à une éventuelle hésitation à se faire vacciner.

10.2 Rôle du pharmacien dans la promotion de vaccination anti-Covid-19 à l'hôpital

Les pharmaciens à l'hôpital sont les spécialistes de la manipulation sécuritaire du vaccin qui nécessite très basse température, certains vaccins contre la COVID-19 arrive à L'Hôpital déjà congelé à très basse température (-70 °C) et doit être conservé à cette température jusqu'au moment où il doit être dégelé pour être dilué et préparé en doses individuelles. Directeur de la Pharmacie à L'Hôpital d'Ottawa « la conservation n'était que la première étape du soutien des professionnels de la pharmacie à la distribution du vaccin contre la COVID-19 à Ottawa. On a aussi fait appel aux techniciens en pharmacie et aux aides-pharmaciens pour préparer les doses individuelles » [34].

10.3 Rôle du pharmacien dans la promotion des vaccins anti-covid autant qu'expert pharmaceutique

Les pharmaciens ont été mobilisés en tant qu'experts pharmaceutiques pour appuyer les centres de vaccination massive contre la COVID-19. En cette qualité, les pharmaciens sont depuis responsables de la gestion de l'approvisionnement et de la logistique des centres et contribuent à la préparation des vaccins contre la COVID-19 avant l'administration aux citoyens, notamment la dilution et l'étiquetage

des vaccins. Par ailleurs, les pharmaciens sont chargés de la surveillance et du suivi des activités de minimisation des risques et de pharmacovigilance au sein des centres de vaccination [35].

10.4 Rôle du pharmacien dans le développement des vaccins anti-covid autant qu'expert pharmaceutique

Le domaine du développement, de la production et de la sécurité des vaccins a récemment attiré l'attention du public. Le but de cet article de synthèse n'est pas de fournir des informations complètes sur le développement et la production de vaccins, ce qui ne serait pas possible même dans un espace limité. Son but est de donner un bref aperçu des principes, du développement et de la production des types de base de vaccins et de souligner les avantages et les risques du point de vue d'un pharmacien. Il peut participer non seulement à la recherche fondamentale, mais son rôle est principalement dans la formulation d'une forme posologique, l'enregistrement d'un vaccin, sa distribution et les activités éducatives auprès du public profane et professionne [36'].

CONCLUSION

Les vaccins contre la COVID-19 sont des outils essentiels de la riposte à la pandémie et ils offrent une protection contre les formes graves de la maladie et les décès.

Les scientifiques ont mis au point des vaccins anti-COVID-19 sûrs et efficaces dans des délais beaucoup plus courts que prévu.

Cet incroyable exploit scientifique et logistique crée la possibilité de sauver et de transformer des milliards de vies. Toutefois, ces progrès seront vains si nous ne pouvons pas faire en sorte qu'ils soient rapidement disponibles pour tous, partout dans le monde.

Il est important de continuer dans la voie de développement de vaccins pour faire face aux différents variants.

Il est également important de faire continuellement la promotion des vaccins pour aboutir à une immunisation collective ce qui pourrait casser la chaîne de transmission du SARS-CoV-2.

Cette promotion est une des missions des plus importantes du secteur de la santé.

ANNEXES

ANNEXE I

COMMUNIQUÉ D'INFORMATION N° 24

Dans le cadre de ses missions d'appui à la santé publique, notamment en ce qui concerne la surveillance de la circulation du virus SARS-CoV2 et de ses différents variants à travers le réseau de séquençage « SeqAlg », l'Institut Pasteur d'Algérie informe des éléments suivants :

A la suite de la vague du mois de janvier dernier, due à la circulation du variant Omicron et notamment le sous-variant BA1 puis le sous-variant BA2, un déclin de l'activité virale a été enregistré, ce qui a engendré une accalmie notable au niveau des structures de santé à travers le pays.

Depuis le mois juin, un nouveau sous-variant d'Omicron, le BA5, a été détecté dans certaines wilayas de notre pays, qui a progressivement remplacé le sous-variant BA2 qui circulait jusque-là.

L'augmentation de l'intensité de circulation du BA5 à partir de la semaine du 03 juillet a été corrélée à une légère hausse des cas de Covid-19, au cours de ce mois tel qu'observé dans les pays où la circulation de ce sous-variant est en cours et il n'est pas surprenant de constater une augmentation des cas dans les prochains jours, cela fait partie du cycle d'évolution des virus.

Qu'est-ce que le sous-variant BA5 et quels sont les symptômes les plus fréquents d'infection par ce sous-variant ?

BA5 est donc un sous-variant issu de mutations du variant Omicron, qui semble évoluer plus par un mécanisme d'échappement immunitaire, présente un taux de transmission plus élevé que ses prédécesseurs. Les signes cliniques les plus fréquents évoqués en cas d'infection par ce sous-variant sont la fatigue, la toux, la fièvre et les maux de gorge et de tête avec une durée des symptômes plus longue, qui peuvent mettre de 7 jusqu'à 10 jours pour disparaître.

Notons que les personnes infectées par les précédents sous-variants d'Omicron (BA1 et BA2) peuvent être contaminées une deuxième fois par le sous-variant BA5.

Partant de ce constat, l'Institut Pasteur d'Algérie tient à rappeler à nos chers concitoyens, tel que repris plusieurs fois par l'OMS, que la pandémie est loin d'être terminée comme on peut le constater par l'apparition d'autres sous-variants, sous étroite surveillance (comme avec le BA.2.75, un descendant du BA2 en Inde) et rappelle par-là, la nécessité de rester vigilants et d'observer les mesures du protocole sanitaire adopté depuis le début de la pandémie Covid-19.

Des informations scientifiques supplémentaires seront communiquées sur ce sous-variant au cours des semaines à venir.











L'évolution hebdomadaire de la proportion des sous-variants d'Omicron, BA5 versus BA2 parmi les cas positifs (Réseau Seqalg), est représentée dans le graphe suivant (Période : 06/06/2022 au 14/07/2022) :

[36]

les types des vaccins	Vaccins anti COVID 19	Immunogenicité	Viabilité
Acides nucléiques	Pfizer/BioNtech*	ARNm (S1)	Inerte
	Moderna/NIH*	ARNm (S1)	Inerte
	Sanofi/translateBio	ARNm	Inerte
	CUREVAC*	ARNm	Inerte
	Inovio	ADN (S)	Inerte
	Arcturus/Duke	ADN autorep (S)	Inerte
	Entos	ADN (N)	Inerte
Protéine recombinante	NovaVax	Nanoparticules Ag	Inerte
	GSK/Sanofi*	Pseudocapside adjuvant AS03	Inerte
	Medicago	PseudocapsideTMV	Inerte
Vaccins viraux vectorisés	AZ/Oxford*	vecteur ChAd	Non replicatif
	J&J/Harvard	vecteur AdV26	non replicatif
	Russie MH/GRI	AttenuéV5/26	non replicatif
	CanSinoBio	Vecteur AdVS	non replicatif
	Merck/Pasteur*	Attenué HMeasV	replicatif
	Merck*	Attenué VSV	replicatif
Vaccins viraux Inactivés	SinoPharm/WIBP	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte
	SinoVac	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte

[37]

Vaccins contre la Covid-19 autorisés en Algérie*

Vaccin	Sputnik V® de Gamalaya Sputnik V	Vaxzevria® D'AstraZeneca AstraZeneca 	WUHAN COVID-19 Vaccine Sinopharm 	Coronovac® De Sinovac SINOVAC <small>为人类消除疾病提供疫苗</small>
Technologie	Vecteur adénoviral non répliatif	Vecteur adénoviral non répliatif	Inerte Entier inactivé	Inerte Entier inactivé
Présentation	Flacon multidose (5 doses de 0,5 mL)	Flacon multidose (10 doses de 0,5 mL)	Seringues pré-remplies de 0,5 mL	Seringues pré-remplies de 0,5 mL
	Dispersion blanche à blanc cassé prête à l'emploi après décongélation	Suspension incolore à légèrement brune ou opaque prête à l'emploi	Suspension incolore à légèrement jaune et limpide prête à l'emploi	Suspension incolore à légèrement jaune et limpide prête à l'emploi
Schéma vaccinal	RCP : 02 doses espacées de 03 à 12 semaines	RCP : 02 doses espacées de 06 à 08 semaines	RCP : 02 doses espacées de 4 semaines	RCP : 02 doses espacées de 4 semaines
Population cible	RCP : 18 ans et plus	RCP : 50 ans et plus	RCP : 18 ans et plus	RCP : 18 ans et plus
Conservation	A l'abri de la lumière			
Flacon non ouvert	2-8°C NA 	06 mois 	24 mois 	24 mois 
	-20°C 06 mois 	NA 	NA 	NA 

ANNEXE IV

Familles	Sous-familles	Nom officiel	Autre(s) nom(s)	Récepteurs
Interférons (IFNs)	Type I	IFN- α		CD118; IFNAR2
		IFN- β		CD118; IFNAR2
	Type II	IFN- γ		CD119; IFNGR2
Interleukines (IL)		IL-1 α	IL-1F1	CD121a/IL-1RI; CD121b/IL-1RII
		IL-1 β	IL-1F2	CD121a/IL-1RI; CD121b/IL-1RII
		IL-1RA		CD121a
		IL-2	Facteur de croissance des cellules T (<i>T-cell growth factor</i> ; TCGF)	CD25 α ; CD122b; CD132/ γ c
		IL-3	<i>Multicobry CSF</i>	CD123; β c
		IL-4	BCGF-1; BSF-1	CD124; CD132/ γ c
		IL-5	BCGF-2	CD125; β c
		IL-6	IFN-b2; BSF-2; BCDF	CD126; CD130/gp130
		IL-7		CD127; CD132/ γ c
		IL-8	CXCL8	CXCR1; CXCR2
		IL-9	TCGF p40	IL-9R; CD132/ γ c
		IL-10	<i>Cytokine synthesis inhibitory factor</i>	IL-10R α ; IL-10R β c/CRF2-4/IL-10R2
		IL-11		IL-11R; CD130
		IL-12	<i>NK-cell stimulatory factor</i>	IL-12R β 1c + IL-12R β 2
		IL-13	p60	IL-13R; CD132/ γ c
		IL-14	α -Taxilin	Inconnu
		IL-15	<i>T-cell growth factor</i>	IL-15R α ; CD122; IL-2R β ; CD132/ γ c
		IL-16	LCF	CD4
		IL-17A	CTLA-8	IL-17AR/CD217
	IL-17B	IL-20; CX1	IL-20R α + IL-10R β c; IL-20R α + IL-10R β c	
	IL-17C	CX2	IL-17RA/IL-17RE	

ANNEXE V

Cytokine	Family	Main sources	Function
IL-1 β	IL-1	Macrophages, monocytes	Pro-inflammation, proliferation, apoptosis, differentiation
IL-4	IL-4	Th-cells	Anti-inflammation, T-cell and B-cell proliferation, B-cell differentiation
IL-6	IL-6	Macrophages, T-cells, adipocyte	Pro-inflammation, differentiation, cytokine production
IL-8	CXC	Macrophages, epithelial cells, endothelial cells	Pro-inflammation, chemotaxis, angiogenesis
IL-10	IL-10	Monocytes, T-cells, B-cells	Anti-inflammation, inhibition of the pro-inflammatory cytokines
IL-12	IL-12	Dendritic cells, macrophages, neutrophils	Pro-inflammation, cell differentiation, activates NK cell
IL-11	IL-6	Fibroblasts, neurons, epithelial cells	Anti-inflammation, differentiation, induces acute phase protein
TNF- α	TNF	Macrophages, NK cells, CD4 ⁺ lymphocytes, adipocyte	Pro-inflammation, cytokine production, cell proliferation, apoptosis, anti-infection
IFN- γ	INF	T-cells, NK cells, NKT cells	Pro-inflammation, innate, adaptive immunity anti-viral
GM-CSF	IL-4	T-cells, macrophages, fibroblasts	Pro-inflammation, macrophage activation, increase neutrophil and monocyte function
TGF- β	TGF	Macrophages, T cells	Anti-inflammation, inhibition of pro-inflammatory cytokine production

[38]

ANNEXE VI

Art. 170 : On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques.

[91]

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé

Vaccination contre la Covid-19 en pharmacie d'officine

Support d'évaluation : vaccination contre la Covid-19

Synthèse

Wilaya : Semaine du : .../.../..... Au .../.../.....
Nom de l'officine : Commune :

	Vaccin 1			Vaccin 2		
	Dose 1	Dose 2	Effet indésirable	Dose 1	Dose 2	Effet indésirable
Nombre						

Signature et cachet du pharmacien.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la santé

**Questionnaire pour la vaccination
contre la Covid-19**

Nom et prénom:

Age:

1. Etes-vous enceinte ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
2. Allaitiez-vous ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
3. Souffrez-vous d'un trouble de l'hémostase (en particulier baisse de plaquettes ou traitement anti-coagulant) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
4. Etes-vous sous un traitement immunosuppresseur ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
5. Avez-vous reçu un vaccin ces deux dernières semaines ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
6. Avez-vous fait une infection au SARS-Cov2 ces trois derniers mois (PCR ou test antigénique positif) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
7. Avez-vous de la fièvre ou une infection en cours ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
8. Avez-vous des antécédents d'allergies ou d'hypersensibilité à certaines substances ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
9. Avez-vous une maladie chronique en poussée actuellement ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Si une des réponses est « Oui » le sujet n'est pas à vacciner en officine => orienter vers une structure de santé

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
 MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
 المديرية العامة للتوقية و ترقيّة الصحة
 GENERALE DE LA PREVENTION ET DE LA PROMOTION DE LA SANTE
 المركز الوطني للتلقاة بخصوص الأدوية والغذاء الطبي
 CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE
FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE CAS DE MANIFESTATION POST-VACCINALE INDESIRABLE
VACCIN ANTI-SRAS-COV2 (COVID19) VACCINOVIOLANCE

Wilaya :		Etablissement public (CHU, EPH, EHS, EPSP) : Etablissement privé :					
Nom du Patient (3 premières lettres): Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		Nom du Notificateur : Fonction : Téléphone					
Date de naissance : __ _ _ __ _ _ Adresse du patient :		et courriel : Adresse :					
Téléphone :		Date de déclaration : __ _ _					
Date d'apparition de l'effet indésirable : __ _ _							

Vaccin administré							
Type de vaccin	Fabricant	Date & Heure de vaccination	Dose ml mg	Voie (ID-SC-IM-Orale)	Point d'injection (deltouide, avant- bras, cuisse)	N° de lot	Date de péremption

Solvant administré					
Solvant		Fabricant	N° de lot	Date et Heure de reconstitution	Date de péremption
Du même vaccin	Autre solvant				

Manifestation(s) post-vaccinale(s) indésirable(s) <input type="checkbox"/> Réaction locale sévère <input type="checkbox"/> Convulsion <input type="checkbox"/> Abscess au point d'injection <input type="checkbox"/> Asthénie <input type="checkbox"/> Septicémie <input type="checkbox"/> Encéphalopathie <input type="checkbox"/> Encéphalite <input type="checkbox"/> Méningite <input type="checkbox"/> Paralysie <input type="checkbox"/> Myélite		<input type="checkbox"/> Syndrome de choc toxique <input type="checkbox"/> Thrombocytopenie <input type="checkbox"/> Réaction anaphylactique <input type="checkbox"/> Fièvre > 38,5°C <input type="checkbox"/> Migraine <input type="checkbox"/> Céphalée <input type="checkbox"/> Arthralgie/Arthrite <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Diarrhée sévère <input type="checkbox"/> Autre(s) (précisez) : _____	
<input type="checkbox"/> Traitement reçu de la réaction indésirable oui /non ; si oui lequel ? _____			
<input type="checkbox"/> Hospitalisation, oui /non ; si oui précisez le motif _____ indiquer l'hôpital _____			
Evolution : <input type="checkbox"/> En voie de guérison <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Guéri avec des séquelles <input type="checkbox"/> Non guéri <input type="checkbox"/> Evolution inconnue			
<input type="checkbox"/> Décès, date du décès : / / Autopsie effectuée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue			
Antécédents médicaux (y compris antécédents de réactions similaires ou autres allergies) : _____ Prise concomitante de médicaments ou autre substance (préciser) : _____			

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance
 NIPA, Dely Ibrahim, Alger 16009
 Tél/Fax : 023 36 75 02 /023 36 75 27
 E-mail : cnpm@cnpm.org.dz

Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé
 125, Boulevard Abderrahmane Laïla, El Madania
 Tél/Fax : 021 27 93 34 / 021 27 97 86
 E-mail : pev.algerie@gmail.com

Déclaration immédiate au CNPM :

Téléphone/Fax : 023 36 75 02 / 023 36 75 27 / 023 36 75 29

Mail: cnpm@cnpm.org.dz

Site web: www.cnpm.org.dz

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin Peng Zhou^{1,5}, Xing-Lou Yang^{1,5}, Xian-Guang Wang^{2,5}, Ben Hu¹, Lei Zhang¹, Wei Zhang¹, Hao-Rui Si^{1,3}, Yan Zhu¹, Bei Li¹, Chao-Lin Huang², Hui-Dong Chen², Jing Chen^{1,3}, Yun Luo^{1,3}, Hua Guo^{1,3}, Ren-Di Jiang^{1,3}, Mei-Qin Liu^{1,3}, Ying Chen^{1,3}, Xu-Rui Shen^{1,3}, Xi Wang^{1,3}, Xiao-Shuang Zheng^{1,3}, Kai Zhao^{1,3}, Quan-Jiao Chen¹, Fei Deng¹, Lin-Lin Liu⁴, Bing Yan¹, Fa-Xian Zhan⁴, Yan-Yi Wang¹, Geng-Fu Xiao¹ & Zheng-Li Shi¹.
2. AlphaCoVs, BetaCoVs, GammaCoVs et DeltaCoVs). Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV) [Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.], [Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 ;17:181–192.].
3. [Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.]].
4. [Ren L.-L., Wang Y.-M., Wu Z.-Q., Xiang Z.-C., Guo L., Xu T. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020 ;133(9):1015–1024.]
5. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 727–733.
6. (Jeroen Pollet, Wen-Hsiang Chen, Ulrich Strych. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 170 (2021) 71–82).
7. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies, Cornelia C. Bergmann, PhD and Robert H. Silverman, PhD, Cleveland Clinic Journal of Medicine May 2020, DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.20047>
8. Azadeh Rahimi, Azin Mirzazadeh, Soheil Tavakolpour, Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection, *Genomics*, Volume 113, Issue 1, Part 2, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059>.
9. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome Toshio Hirano, and Masaaki Murakai, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>
10. Chasing COVID-19 through SARS-CoV-2 spike glycoprotein Shailendra K. Saxena¹ • Swatantra Kumar¹ • Preeti Baxi² • Nishant Srivastava³ • Bipin Puri¹ • R.K. Ratho, <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00642-7>
11. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response Ilona Glowacka,¹ † Stephanie Bertram,¹ † Marcel A. Müller,² Paul Allen,³ Elizabeth Soilleux,³ Susanne Pfefferle,⁴ Imke Steffen,¹ Theodoros Solomon Tsegaye,¹ Yuxian He,⁵ Kerstin Gnirss,¹ Daniela Niemeyer,² Heike Schneider,⁶ Christian Drosten,² and Stefan Pöhlmann, doi:10.1128/JVI.02232-10
12. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S. Schiergens, Georg Herrler,⁵ Nai-Huei Wu,⁵ Andreas Nitsche,¹¹ Marcel A. Müller, Christian Drosten, and Stefan Pöhlmann, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
13. Atteintes myocardiques au cours de la maladie à coronavirus 19 (Covid-19) : principaux mécanismes physiopathologiques et utilité clinique des biomarqueurs cardiaque, Auteurs : Said Kamel, Alexandre Raynor, Samuel Zozor, Geneviève Lacape, Valéry Brunel,

Valérie Nivet-Antoine, Delphine Collin-Chavagnac, Katell Peoc'h, Ariel Cohen, Amin Ben Lassoued, Marc Chévrier, Mathieu Alemann, Jean-Marc Lessinger, Annie M. Bérard, Vincent Sapin, Marie-Christine Beauvieux, Pacifique Levy DOI : 10.1684/abc.2021.1642

14. Évolution génétique du Sars-CoV-2 et ses conséquences ,Chantal Bertholom, DOI : 10.1016/S0992-5945(21)00197-5
15. Zhou, W., Wang, W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. *Sig Transduct Target Ther* 6, 226 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00644-x>
16. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives Yao Fan, Xiang Li, Lei Zhang, Shu Wan, Long Zhang, and Fangfang Zhou ;<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00997-x>
17. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update: edition 95, 8 June 2022 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20220608_weekly_epi_update_95.pdf?sfvrsn=9c87f377_3&download=true 36. Qu P, Evans JP, Faraone JN, Zou X, Zheng Y-M, Carlin C, et al. Differential evasion of Delta and Omicron immunity and enhanced fusogenicity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 subvariants. *bioRxiv* 492158 [Preprint]. 2022 May 17 [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.05.16.492158> 37.
18. Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, Nao N, Oda Y, Mitoma S, et al. Virological characteristics of the novel SARS-CoV-2 Omicron variants including BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *bioRxiv* 493539 [Preprint]. 2022 May 26 [cited 2022 Jun 20]. Available from :<https://doi.org/10.1101/2022.05.26.493539>)
19. Qu P, Evans JP, Faraone JN, Zou X, Zheng Y-M, Carlin C, et al. Differential evasion of Delta and Omicron immunity and enhanced fusogenicity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 subvariants. *bioRxiv* 492158 [Preprint]. 2022 May 17 [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.05.16.492158>)
20. Sous-lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron du SRAS-CoV-2 : données probantes et évaluation des risques (à jour en date du 23 juin 2022)
21. (Chapitre 1 page 3, Immunologie fondamentale et immunopathologie © 2018, Elsevier Masson SAS. by: SANDHANA AMRITHARAJ L Stage: Proof Page Number: 3 Date: 28/04/2018 Time: 10:05:58 1 François Lemoine, Marie-Christine Béné, Jean-Daniel Lelièvre, Guislaine Carcelain Introduction générale au système immunitaire).
22. Les bases immunologiques de la vaccination, Immunologie générale, Dr Artur M. Galazka
23. Adapté de Jane B. REECE et autres, *Campbell Biology*.
24. Role of nutrition in immune response: Case of Covid-19 Article in *Nutrition & Santé* June 2020 DOI: 10.30952/9.1.3
25. (Courbe à droite figure A)(J. Visentin¹, G. Carcelain, Mi. Rosenzweig La structure et l'organisation générale du système immunitaire page 11 In : Immunologie fondamentale et immunopathologie © 2018, Elsevier Masson SAS)
26. (clemedicine.com/7-reponses-immunitaires-humorales-activation-des-lymphocytes-b-et-production-danticorps/)
27. (M. de Carvalho Bittencourt, V. Molinier-Frenkel, R. Le Naour, G. Thibault, O. Adotévi L'immunité adaptative : activation et polarisation des lymphocytes T In Immunologie fondamentale et immunopathologie, pp84)
28. (D. Wachsmann - Faculté de Pharmacie - Strasbourg / I. Pauline Soulas-Sprauel - CNRS -, IBMC - Strasbourg , P. Miossec - Hôpital Edouard Herriot – L. Daniel Wendling - CHU Jean

29. (S. Fisson, B. Colombo Les cytokines et les chimiokines fiches synthétiques In Immunologie fondamentale et immunopathologie © 2018, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés)
30. (Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective *in vivo* growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. Science 1976 ; 193 : 1007–1008.
31. (© M.Rosa-Calatrava, O.Terrier, A.Pizzorno, E.Erazuriz-Cerda In <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-vaccins-arn-messenger-sont-risques-notre-genome-84966/>)
32. (Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS Coronavirus Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are Expressed at Multiple Sites in Human Respiratory and Gastrointestinal Tracts. PloS one. 2012;7(4):e35876)(Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. Cell. 2020; S0092-8674)
33. JÉRÔME HADJADJ, NADER YATIM, LAURA BARNABEIAURÉLIEN CORNEAU JEREMY BOUSSIER, NIKAIÀ SMITH, HÉLÈNE PÉRÉBRUNO CHARBIT, VINCENT BONDET, BENJAMIN TERRIER, Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients, DOI: 10.1126/science.abc6027
34. Hongjie Xia, Zengguo Cao, Xuping Xie, Xianwen Zhang, John Yun-Chung Chen, Hualei Wang, Vineet D. Menachery, Ricardo Rajsbaum, Pei-Yong Shi, Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2, Cell Reports, Volume 33, Issue 1, 2020, 108234, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108234>.
35. (Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. Cell host & microbe. 2016;19(2):181-93.)
36. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Medicine. 2020.)
37. K. Brune, J. Frank, A. Schwingshackl, J. Finigan, V.K. Sidhaye Pulmonary epithelial barrier function: some new players and mechanisms Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 308 (8) (2015), pp. L731-L745)
38. Alessandro Sette, Shane Crotty, Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19, Cell, Volume 184, Issue 4, 2021, Pages 861-880, ISSN 0092-8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
39. (Aid et al., 2020; Kuri-Cervantes et al., 2020; Li et al., 2020b; Lucas et al., 2020; Radermecker et al., 2020; Schurink et al., 2020; Del Valle et al., 2020).
40. (Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., Mills R., Teng E., Kamruzzaman M., Garcia-Beltran W.F. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. Sci. Immunol. 2020;5:eabe0367),
41. (By Heidi Ledford 374 | Nature | Vol 590 | 18 February 2021).
42. Cyril Planchais, Ignacio Fernández, Timothée Bruel, Guilherme Dias de Melo, Matthieu Prot, Maxime Beretta, Pablo Guardado-Calvo, Jérémy Dufloo, Luis M. Molinos-Albert, Marija Backovic, Jeanne Chiaravalli, Emilie Giraud, Benjamin Vesin, Laurine Conquet, Ludivine Grzelak, Delphine Planas, Isabelle Staropoli, Florence Guivel-Benhassine, Thierry Hieu, Mikael Boullé, Minerva Cervantes-Gonzalez, Marie-Noëlle Ungeheuer, Pierre Charneau, Sylvie van der Werf, Fabrice Agou, French COVID Cohort Study Group, CORSER Study Group, Jordan D. Dimitrov, Etienne Simon-Lorière, Hervé Bourhy, Xavier Montagutelli, Félix A. Rey,

Olivier Schwartz, Hugo Mouquet; Potent human broadly SARS-CoV-2–neutralizing IgA and IgG antibodies effective against Omicron BA.1 and BA.2. *J Exp Med* 4 July 2022; 219 (7): e20220638. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20220638>

43. (Plotkin SL, Plotkin SA. General aspects of vaccination. In Stanley A Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit. *Vaccines*. Sixth Edition 2013 chap1 p.7).
44. (Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses.SPILF. Version N°2 du 29 décembre 2020).
45. (D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett, J.A. Goldsmith, C.-L. Hsieh, O. Abiona, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation *Science*, 367 (2020), pp. 1260-1263).
46. (N. Wang, J. Shang, S. Jiang, L. Du Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses *Front Microbiol*, 11 (2020), p. 298)
47. (Alderson J, Batchelor V, O'Hanlon M, Cifuentes L, Richter FC, Kopycinski J. Overview of approved and upcoming vaccines for SARS-CoV-2: a living review. *Oxf Open Immunol*. 2021;2(1):iqab010).
48. (Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-192., Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):803-812).
49. (World Health Organization. Covid-19 vero cell inactivated. Accessed September 26 2021).
50. (Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77-81).
51. Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:71-82. doi:10.1016/j.addr.2021.01.001
52. (Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses.SPILF. Version N°2 du 29 décembre 2020).
53. Favre, V., Ekobena, P., Chtioui, H., Rothuizen, L., E., Livio, F., Genton, B., Buclin, T. (2022), Pharmacovigilance. Vaccins à ARNm contre le Covid-19 : le point sur les effets indésirables, *Rev Med Suisse*, 8, no. 767, 190–197. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.767.190>
54. (Blakney AK, Ip S, Geall AJ. An update on self-amplifying mRNA vaccine development. *Vaccine*. 2021;92:97).
55. Jackson, N.A.C., Kester, K.E., Casimiro, D. et al. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *npj Vaccines* 5, 11 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>
56. (Tews BA, Meyers G. Self-replicating RNA. *RNA Vaccines*. 2017;1499:15-35)(Lundstrom K. Replicon RNA viral vectors as vaccines. *Vaccine*. 2016;44:39).
57. (Brito LA, Kommareddy S, Maione D, Uematsu Y, Giovani C, Scorza FB, et al. Self-amplifying mRNA vaccines. *Advances in Genetics*. 2015;89:179-233)(Ulmer JB, Mason PW, Geall A, Mandl CW. RNA-based vaccines. *Vaccine*. 2012;3030:4414-4418).
58. (Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses.SPILF. Version N°2 du 29 décembre 2020).
59. (Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses. SPILF. Version N°2 du 29 décembre 2020).
60. Monographie de COMIRNATYMD (vaccin contre la COVID-19, ARNm) Page 43 de 68

61. Référence 63Bisht H, Roberts A, Vogel L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(17):6641-6646. doi:10.1073/pnas.0401939101
62. Chen Z, Zhang L, Qin C, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the spike glycoprotein of severe acute respiratory syndrome coronavirus induces protective neutralizing antibodies primarily targeting the receptor binding region. *J Virol*. 2005;79(5):2678-2688. doi:10.1128/JVI.79.5.2678-2688.2005
63. Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol*. 2004;78(22):12672-12676. doi:10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004
64. Du L, Zhao G, Lin Y, et al. Intranasal vaccination of recombinant adeno-associated virus encoding receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) spike protein induces strong mucosal immune responses and provides long-term protection against SARS-CoV infection. *J Immunol*. 2008;180(2):948-956. doi:10.4049/jimmunol.180.2.948
65. Taylor DR. Obstacles and advances in SARS vaccine development. *Vaccine*. 2006;24(7):863-871. doi:10.1016/j.vaccine.2005.08.102
66. Yiu Wing Kam, François Kien, Anjeanette Roberts, Yan Chung Cheung, Elaine W. Lamirande, Leatrice Vogel, Shui Ling Chu, Jane Tse, Jeannette Guarner, Sherif R. Zaki, Kanta Subbarao, Malik Peiris, Béatrice Nal, Ralf Altmeyer, Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate FcγRII-dependent entry into B cells in vitro, *Vaccine*, Volume 25, Issue 4, 2007, Pages 729-740, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.08.011>.
67. Zakhartchouk AN, Sharon C, Satkunarajah M, et al. Immunogenicity of a receptor-binding domain of SARS coronavirus spike protein in mice: implications for a subunit vaccine. *Vaccine*. 2007;25(1):136-143. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.084.
68. He Y, Zhou Y, Liu S, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(2):773-781. doi:10.1016/j.bbrc.2004.09.106.
69. He Y, Li J, Li W, Lustigman S, Farzan M, Jiang S. Cross-neutralization of human and palm civet severe acute respiratory syndrome coronaviruses by antibodies targeting the receptor-binding domain of spike protein. *J Immunol*. 2006;176(10):6085-6092. doi:10.4049/jimmunol.176.10.6085.
70. Du L, Zhao G, He Y, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces long-term protective immunity in an animal model. *Vaccine*. 2007;25(15):2832-2838. doi:10.1016/j.vaccine.2006.10.031.
71. VACCINS CONTRE LE SARS-CoV-2 9 JUILLET 2020 UNE STRATEGIE DE VACCINATION CARE – Comité scientifique COVID-19 – Comité Vaccin COVID-19
72. NVXCoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature Communications*. 2021;12:37.
73. Aurore Blin, La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 60, Issue 606, 2021, Pages 45-48, ISSN 0515-3700, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.03.019>.
74. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586, 516–527 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
75. Sébastien Bruel, Amandine Gagneux-Brunon, Rodolphe Charles, Xavier Gocko, Élisabeth Botelho-Nevers, Reprint of: Development of vaccines and vaccinal strategies against

COVID-19: The information contributing to shared decision-making, *La Presse Médicale Open*, Volume 3, 2022, 100024, ISSN 2590-2504, <https://doi.org/10.1016/j.lpmope.2022.100024>.

76. (By K. Antoine N'zi expériences antérieurs In : VARIANT OMICRON ET PASSE VACCINAL page 38)
77. K. Antoine N'zi expériences antérieurs In : VARIANT OMICRON ET PASSE VACCINAL page 37)
78. Murdin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. *Vaccine* 1996;14(8):735-46. (Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27(15):2114-20-
79. Tahir UIQamar M, Saleem S, Ashfaq UA, Bari A, Anwar F, Alqahtani S. Epitope-based peptide vaccine design and target site depiction against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: an immune-informatics study. *J Transl Med* 2019;17(1):362. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-2116-8>).
80. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of HAS • Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 • novembre 2020 121 the SARS-CoV-2 spike. *Science* 2020;369(6501):330-3. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb9983>.
81. Hui Wang, Yuntao Zhang, Baoying Huang, Wei Deng, YaruQuan, Wenling Wang, WenboXu, Yuxiu Zhao, Na Li, Jin Zhang, Hongyang Liang, LinlinBao, YanfengXu, Ling Ding, Weimin Zhou, Hong Gao, Jiangning Liu, PeihuaNiu, Li Zhao, Wei Zhen, Hui Fu, Shouzhi Yu, Zhengli Zhang, GuangxueXu, Changgui Li, Zhiyong Lou, Miao Xu, Chuan Qin, Guizhen Wu, George Fu Gao, Wenjie Tan, XiaomingYang, Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2, *Cell*, Volume 182, Issue 3, 2020, Pages 713-721. e9, ISSN 0092-8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>.
82. Abdou Nagy, Bader Alhatlani, An overview of current COVID-19 vaccine platforms, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Volume 19, 2021, Pages 2508-2517, ISSN 2001-0370, <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.061>.
83. MEREDITH WADMAN, The long shot, DOI: 10.1126/science.370.6517.649
84. (Medicago announces positive results in animal trials for its vaccine candidate against COVID-19 2020. <https://www.businesswire.com/news/home/20200514005745/en/Medicago-Announces-Positive-Results-in-Animal-Trials-for-Its-Vaccine-Candidate-Against-COVID-19>); (HAS • Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 • novembre 2020)
85. (SARS-CoV-2 candidate vaccine ChAdOx1 CoV-19 infection of human cell lines a normal low range of viral backbone gene expression alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein expression. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-94837/v1>)
86. (Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 BBV152 COVAXIN® de BharatBiotech)
87. Décret n° 2021-1059 du 7 août 2021 modifiant le décret n° 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire.
88. (Arrêté N° 34/MSP/MIN DU 22/07/1998)
89. (de l'arrêté numéro 43 du 07 Aout 2021 pourtant institution de la campagne de vaccination contre la COVID-19)
90. (l'arrêté numéro 2 du 25 janvier 2021 portant institution de la campagne de vaccination contre la COVID-19)

91. (La loi algérienne n° 85.05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé)
92. guide de vaccination contre la COVID-19 en pharmacie d'officine 2021
1. Campagne de vaccination contre la COVID-19 Information à l'intention des vaccinés 30 août 2022
 2. ([w.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))).
 3. <https://www.inrae.fr/covid-19/mieux-comprendre-epidemie>
 4. <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
 - 4 <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
 5. <https://clemedicine.com/1-immunologie-generale/>
 6. <https://meemed.youpress.ch/a-retenir-de-limmunologie-2immunit-adaptive/>
 7. <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/immunit-innee-fusion-cellules-infectees-sars-cov-2#:~:text=L'immunit%C3%A9%20inn%C3%A9e%20est%20le,le%20SARS-CoV-2>
 8. <https://marseille-immunopole.org>
 9. <https://www.inserm.fr/actualite/comprendre-reponse-immunitaire-memoire-apres-covid-19/>
 10. www.vidal.fr/actualites/25369-immunit-s-contre-le-sars-cov-2-votre-thriller-de-l-ete.html
 11. <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/covid-19-identification-anticorps-monoclonaux-neutralisants-large-spectre>
 12. <https://www.quebecscience.qc.ca/sante/astrazeneca-johnsonjohnson-sputnik-vaccins-adenovirus/>
 13. https://sciencesnaturelles.ch/covid19-vaccination-explained/vector_vaccines/wie_funktionieren_vektorimpfstoffe_
 14. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/COR-WHO-Adu-40_vials-insert.pdf
 15. WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/Novavax_NVX-CoV2373/background/2021.1]
 16. Site Web 14 (<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-vaccins-arn-messenger-sont-risques-notre-genome-84966/>)
 17. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
 18. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport - immunite au cours de l'infection par le sars-cov-2 2020-11-30 17-25-10 860.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit%C3%A9%20au%20cours%20de%20l'infection%20par%20le%20sars-cov-2%2020-11-30%2017-25-10%20860.pdf)
 19. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/714-vaccin-contre-la-covid-19-inactive-avec-adjuvant-valneva>.
 20. https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/covid_19/vaccins

21. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
22. https://www.mt.com/int/fr/home/applications/L1_AutoChem_Applications/fermentation/viral-inactivation-in-bioprocessing.html
23. <https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin>
24. <https://www.usinenouvelle.com/article/video-voici-comment-pfizer-produit-son-vaccin-anti-covid-19.N1084589>
25. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-controles-de-la-qualite-des-vaccins>
26. <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Controles-de-qualite-et-de-securite-des-vaccins>
27. Sanofi. Vaccins : comprendre la complexité de la fabrication. 8 novembre 2017.
www.sanofi.com/fr/media-room/articles/2017/vaccins-comprendre-la-complexite-de-la-fabrication
28. <https://www.who.int/fr/news/item/17-06-2022-interim-statement-on--the-composition-of-current-COVID-19-vaccines>(Declaration provisoire sur la composition des vaccins anti-COVID-19 actuels
29. <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained>
30. https://www.sante.gov.dz/images/guide_vaccination/guide_Vaccination_Covid_Officine_Aout_2021.pdf
31. <https://www.sante.gov.dz/prevention.html?start=6>
32. <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2021/05/GPUE-PP-leçons-tirées-de-la-pandémie-COVID-19.pdf>
33. <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/pharmacy-led-sitesadminister-over-1-7m-covid-19-vaccinations-nhs-england-says>
34. <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2021/05/GPUE-PP-leçons-tirées-de-la-pandémie-COVID-19.pdf>
35. <https://www.apb.be/nl/corp/volksgezondheid/Info-Corona/Vaccinatie/Vaccinatiecentrum/Rol-farmaceutisch-expert/Pages/Draaiboek.aspx>
36. <https://pasteur.dz/fr/dz/514-communique-d-information-n-25>
- 36' <https://europepmc.org/article/med/33291932>
37. (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/>)
38. (https://www.researchgate.net/figure/Summary-of-cytokines-and-their-functions_tbl1_321815089)

