



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence / 2022

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :

AFROUKH FATEN et BOUTERA SARA

Le : Mercredi 29 juin 2022

Étude systématique des vaccins anti COVID-19

Jury :

Dr. BENGUERAICHI Fatiha	MAA	Université de Biskra	Président
Dr. TRABSA Hayat	MCA	Université de Biskra	Rapporteur
Dr. HALIMI Chahrazad	MAA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : **2021/2022**

Remerciements

Avant tout, nous tenons à remercier Allah le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné le courage et la patience pour pouvoir accomplir ce travail modeste. Puis, nous remercions notre encadrante Mme Hayat TRABSA pour nous avoir accompagné et encouragé durant la réalisation de ce travail, et qui n'a jamais cessé de nous guider et conseiller. Votre expertise nous a été très précieuse.

Nous remercions aussi les membres des jurys pour avoir accepté d'examiner notre travail et l'enrichir par leurs propositions.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

À mes chers parents **BOUTERA RAMDANE** et **NOURI AICHA**, pour tout leur amour et leurs encouragements. Aucune expression, aucun dévouement ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mon amour envers tous les sacrifices consentis pour mon éducation et mon épanouissement.

À vous mes deux frères (**MOHAMED** et **SOFIANE**) et ma sœur (**FATIMA**) qui m'ont toujours soutenu et encouragé pendant toutes ces années d'études.

À mes Amies, **SARA**, **SAMIHA**, **LILIA**, **ABIR**, **AMIRA**, **AYA**, et **GHANIA** pour tous nos merveilleux moments d'amitié pendant ces années d'études. Je vous dédie ce travail à vous et je vous souhaite une vie pleine de joie et santé.

Sans oublier mon cher binôme **AFROUKH FATEN** pour son support moral, sa patience et sa compréhension durant tout le déroulement de ce projet.

BOUTERA SARA

Je dédie ce travail de mémoire avec une grande fierté et une grande émotion à mon père **Afroukh Mourad** et ma mère **Hassani Samira** pour leurs intarissables affections et leurs précieux conseils qui ont été une lumière durant le cursus scolaire, ils n'ont cessé de prier pour moi et de m'encourager assidûment.

À mes précieux frères **Fares** et **Moustafa** qui m'ont apporté leur soutien et leurs attentions. Grâce à eux, je suis consciente du fait que la famille est sacrée. Ils étaient une véritable source de motivation pour moi et ils étaient toujours près de moi et cru en moi, lors des moments difficiles.

À mes sœurs que la vie m'a donnés **Afroukh Ikram**, **Afroukh Ines** et **Rayene Hadj Amar** grâce à vous je sais enfin ce qu'est le bonheur je vous dis merci et je ne vous souhaite que bonheur, succès et prospérité.

Aussi, je tiens à remercier sincèrement ma belle-sœur et mon binôme **Boutera Sara** qui m'a accompagné dans la réalisation de ce travail. Je n'oublie pas de remercier sa famille pour leurs soutiens.

Mes pensées vont également à tous mes amis **Maroua**, **Rania**, **Sara**, **Hadjer**, **Amina** et **Assala** qui m'ont toujours motivé et encouragé, **Driss Lilia** ton amour, ta sollicitude et ton aide durant cette période difficile pour moi me marqueront à jamais. Les fous rires et les agréables moments que nous avons partagés ensemble vont me manquer, je ne pourrai jamais oublier ces moments magiques, ils resteront toujours gravés dans ma mémoire.

À mes grands-pères Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme une prière pour votre âme

AFROUKH FATEN

Table des matières

Sommaire

Remerciements	2
Dédicace.....	3
Table des matières	I
Liste des tableaux	IV
Introduction	1
1 Pandémie virale mondiale	3
1.1 Coronavirus.....	3
1.2 Taxonomie	3
1.3 Propriétés Structurales	4
1.4 Génome.....	5
1.5 Cycle Viral.....	6
1.5.1 Voies de transmission.....	6
1.5.2 Diagnostic Virologique	7
2 Vaccination.....	8
2.1 Principe de la vaccination	8
2.2 Objectifs de la vaccination.....	8
2.3 Composition d'un vaccin	8
2.4 Processus de la fabrication.....	9
2.4.1 Production de la substance active	9
2.4.2 Production pharmaceutique	10
2.5 Types de vaccins	11
3 Matériels et méthodes	14
3.1 Présentation de la méthodologie	14
3.2 Stratégie de la recherche	14
3.3 Démarche méthodologique	15
3.3.1 Sélection des études.....	15
3.3.2 Critères d'inclusion	15
3.3.3 Critères d'exclusion.....	16
3.4 Analyse des données.....	19
3.5 Analyse statistique.....	22

4	Résultats et discussion	24
4.1	Évolution de la recherche scientifique sur les vaccins de COVID-19	24
4.1.1	Années de publications	24
4.1.2	Pays de recherche	25
4.1.3	Collaboration.....	27
4.1.4	Types d'étude.....	29
4.1.5	Objectifs d'étude	29
4.1.6	Source des données	32
4.2	Caractéristiques de vaccins étudiés	33
4.2.1	Types de vaccins étudiés	33
4.3	Conservation de vaccins étudiés	52
5	Evaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité des vaccins étudiés	54
5.1	Efficacité des vaccins étudiés	54
5.2	Sécurité des vaccins étudiés.....	55
5.3	Immunogénicité des vaccins étudiés	55
6	Efficacité des vaccins étudiés.....	56
6.1	Efficacité des vaccins à ARNm.....	56
6.1.1	Vaccin à ARNm BNT162b2.....	56
6.1.2	Vaccin à ARNm RNA-1273	59
6.2	Efficacité des vaccins à vecteur viral	63
6.2.1	Vaccin à vecteur viral Ad26. COV2.S	63
6.2.2	Vaccin à vecteur viral AZD1222(Falsey <i>et al.</i> , 2021)	65
6.3	Efficacité du vaccin à sous unité protéique	68
6.3.1	Vaccin à sous unité protéique NVX-CoV2373(Heath <i>et al.</i> , 2021).....	68
7	Sécurité de vaccins étudiés.....	74
7.1	Sécurité de vaccins à ARNm	74
7.1.1	Vaccin à ARNm BNT162b2(Polack <i>et al.</i> , 2020).....	74
7.1.2	Vaccin à ARNm RNA-1273	77
7.2	Sécurité de vaccins inactivés	80
7.2.1	Vaccin inactivé CoronaVac	80
7.2.2	Vaccin BBIBP-CorV(Wang <i>et al.</i> , 2020).....	83
7.3	Sécurité des vaccins à vecteur viral	86
7.3.1	Vaccin à vecteur viral Ad26.COV2.S (Sadoff, Gray, <i>et al.</i> , 2021).	86
7.3.2	Vaccin à vecteur viralAZD1222(ChAdOx1 nCoV-19) (Falsey <i>et al.</i> , 2021).	88
7.4	Sécurité du vaccin à sous unité protéique.....	89

7.4.1	Vaccin NVX-CoV2373 (Heath <i>et al.</i> , 2021).	89
8	Immunogénicité des vaccins étudiés.....	95
8.1	Immunogénicité des vaccins inactivés	95
8.1.1	Vaccin CoronaVac	95
8.1.2	Vaccin BBIBP-CorV	96
Conclusion	95
Résumé	117

Liste des tableaux

Tableau 1. protéines structurelles des coronavirus et leurs fonctions.....	4
Tableau 2. Principaux moyens de diagnostic du COVID-19.....	7
Tableau 3. Les composants d'un vaccin.	9
Tableau 4. Les étapes de la production de la substance active.	10
Tableau 5. Les étapes de la production pharmaceutique	10
Tableau 6. Les différentes plateformes vaccinales.....	11
Tableau 7. Tableau montrant le nombre de résultats obtenus par mot-clé utilisé.....	15
Tableau 8. Articles intégrés à la recherche systématique.	18
Tableau 9. Critères d'inclusion dans SPSS au but de la réalisation de la revue systématique	19
Tableau 10. Nombre de cas confirmés, rétablis et le nombre de décès par le coronavirus (COVID-19) de différents pays en 17 mai 2022	26
Tableau 11. Corrélacion entre les pays de recherches et les années de publications des études incluses.	26
Tableau 12. Corrélacion entre le type de laboratoires et le type de collaboration pour les études incluses.....	29
Tableau 13. Tableau représentant le pourcentage des études sélectionnées.....	30
Tableau 14. Étapes dedéveloppement du vaccin Covid-19.	31
Tableau 15. Corrélacion entre le type de laboratoires et le type de collaboration pour les études incluses.....	34
Tableau 16. Les pourcentages de participants dans les différents groupes d'âge mentionnés dans l'étude incluse.	41
Tableau 17. les pourcentages des participants en fonction du sexe	42
Tableau 18. Les caractéristiques démographiques des participants.....	51
Tableau 19. Tableau représentant le stockage et la stabilité des vaccins COVID-19	53
Tableau 20. Efficacité vaccinale du BNT162b2 et par sous-groupe chez les participants sans preuve d'infection avant 7 jours après la dose 2.....	71
Tableau 21. Efficacité vaccinale du mRNA-1273 pour la prévention du Covid-19 dans divers sous-groupes.....	72
Tableau 22. Efficacité du vaccin Ad26.COV2.S après un minimum de 14 jours et 28 jours suivant une dose unique.....	72
Tableau 23. Efficacité vaccinale de l'AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) ≥15 jours après la deuxième dose (population d'analyse entièrement vaccinée).	73
Tableau 24. Efficacité vaccinale du NVX-CoV2373 dans différents sous-groupes.....	73
Tableau 25. Événements indésirables locaux, systémiques et graves dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 des vaccins à ARNm.	92
Tableau 26. Événements indésirables locaux, systémiques et graves dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 des vaccins inactivé.	93
Tableau 27. Événements indésirables locaux, systémiques et graves dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 du vaccinà sous unité protéique.	94
Tableau 28. Analyse statistique de l'anticorps neutralisant GMT aux jours 0, 14, 28 et 42 du vaccin CoronaVac.	98
Tableau 29. Analyse statistique de l'anticorps neutralisant GMT aux jours 0, 14, 28 et 42 du vaccin inactivé BBIBP-CorV.....	99

Liste des Figures

Figure 1. Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae.	3
Figure 2. Structure et organisation génomique du SARS-CoV-2	5
Figure 3. Le processus de sélection des articles est récapitulé dans le diagramme de flux PRISMA.	17
Figure 4. Diagramme de flux PRISMA utilisé pour la sélection des articles.	18
Figure 5. Diagramme circulaire des années de publication dans études incluses.	24
Figure 6. Histogramme représentant la distribution géographique des pays qui réalisent le plus de recherche scientifique sur les vaccins contre les vaccins COVID-19.	25
Figure 7. Diagramme circulaire montrant la présence ou l'absence de collaboration.	27
Figure 8. Histogramme représentant le nombre des chercheurs dans les études incluses.	27
Figure 9. Diagramme circulaire représentant le type de collaboration en pourcentage.	28
Figure 10. Diagramme circulaire montrant les types de laboratoire dans les études incluses.	28
Figure 11. Répartition en pourcentage des types d'études cliniques et pratiques.	29
Figure 12. Diagramme circulaire des sources de données des études incluses. FDA.	33
Figure 13. Répartition en pourcentage de types de vaccins étudiés.	33
Figure 14. Répartition en pourcentage des tranches d'âge.	35
Figure 15. Diagramme circulaire représentant la répartition en pourcentage du sexe.	36
Figure 16. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du groupe ethnique.	36
Figure 17. Répartition en pourcentage des tranches d'âge.	37
Figure 18. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du genre.	38
Figure 19. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du groupe ethnique.	38
Figure 21. Diagramme circulaire montrant la répartition des tranches d'âge selon la dose durant la phase 2.	40
Figure 22. Diagrammes circulaire montrent la répartition en pourcentage du sexe en fonction de la dose durant la phase1.	41
Figure 23. Diagrammes circulaire montrent la répartition en pourcentage du genre en fonction de la dose durant la phase2.	42
Figure 24. Répartition en pourcentage des tranches d'âge durant la phase clinique 1.	43
Figure 25. Répartition en pourcentage des tranches d'âge durant la phase clinique 2.	44
Figure 26. Répartition en pourcentage du sexe pendant la phase clinique 1.	44
Figure 27. Répartition en pourcentage du sexe pendant la phase clinique 2.	45
Figure 28. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage des tranches d'âge.	46
Figure 29. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du Sexe.	47
Figure 30. Diagramme circulaire représentant la répartition en pourcentage des tranches d'âge.	48
Figure 31. Diagramme circulaire montrant la répartition du sexe en pourcentage.	48
Figure 32. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage selon la race et le groupe ethnique.	49
Figure 33. Diagramme circulaire indiquant la distribution en pourcentage des participants par âge.	50
Figure 34. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du sexe des participants.	51

Figure 35. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du groupe ethnique.	51
Figure 36. Diagramme circulaire montrant la présence ou l'absence des conditions de la conservation dans les études sélectionnées.	53
Figure 37. Diagramme circulaire représentant la distribution des vaccins de covid-19.....	54
Figure 38. Diagramme circulaire montrant la présence ou l'absence d'efficacité dans les recherches sélectionnées.	55
Figure 39. Diagramme circulaire indique la présence ou l'absence de la sécurité dans les études incluses.	55
Figure 40. Diagramme circulaire représentant la présence ou l'absence de l'immunogénicité dans les études sélectionnées.	56
Figure 41. Histogramme représentant l'efficacité par tranches d'âge des participants.	57
Figure 42. Histogramme représentant l'efficacité par race et groupe ethnique des participants.	58
Figure 43. Histogramme représentant l'efficacité par sexe des participants.	58
Figure 44. Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin RNA-1273 par tranche d'âge.....	60
Figure 45. Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin mRNA-1273selon le sexe.	61
Figure 46. Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin RNA-1273 selon la race et le groupe ethnique.	62
Figure 47. Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin Ad26. COV2.S par tranche d'âge.....	64
Figure 48. Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin AZD1222 par tranche d'âge.	66
Figure 49. Histogramme représentant l'efficacité par sexe des participants.	66
Figure 50. Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin AZD1222selon la race et le groupe ethnique	67
Figure 51. Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 par tranche d'âge.....	69
Figure 52. Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 selon la race et le groupe ethnique.	70
Figure 53. Histogramme montrant les réactions locales signalées dans les 7 jours suivant l'injection de BNT162b2 ou de placebo, par groupe d'âge et par dose administrée.....	75
Figure 54. Histogramme montrant les réactions systémiques signalées suivant l'injection de BNT162b2 ou de placebo, par groupe d'âge et par dose administrée.	76
Figure 55. Histogramme montrant les réactions locales signalées dans les 7 jours suivant l'injection du vaccin CoronaVac.	81
Figure 56. Histogramme montrant les réactions systémiques signalées suivant l'injection du vaccin CoronaVac.	82
Figure 57. Histogramme montrant les réactions locales suivant l'injection du vaccin CoronaVac.	84
Figure 58. Histogramme montrant les événements systémiques suivant l'injection du vaccin BBIBP-CorV.....	86
Figure 59. Histogramme représentant les réactions systémiques suivant l'injection du vaccin Ad26.COV2.S.	87

Figure 60. Histogramme représentant les réactions systémiques suivant l'injection du vaccin NVX-CoV2373.91

Liste des abréviations

2019-nCoV	Nouveau Coronavirus 2019
ACE2	Enzyme de Conversion de l'angiotensine 2
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADNc	Acide Désoxyribonucléique complémentaire
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique Messenger.
ES	Effets Secondaires
EUA	Association universitaire européenne
FDA	Administration des aliments et des médicaments
H0	Hypothèse1
H1	Hypothèse 2
GMT	Titre d'anticorps moyen géométrique
HBV	Virus de l'hépatite B
hCoV-19	Coronavirus humain 2019
HE	Hémagglutinine-estérase
ICTV	Comité international de taxonomie virale
LNP	Nanoparticule lipidique
MERS-CoV	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MIE	Maladies infectieuses émergentes
NSP	Protéines non structurales
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	Cadres de lecture ouverts
PP	Poly-Protéine
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PubMed	Public/Publisher MEDLINE
RdRp	ARN polymérase dépendante de l'ARN viral
RT-PCR	Réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse
SARS-CoV	Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus
SARS-CoV-2	Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TMPRSS2	Protéase Transmembranaire sérine 2
VEARS	Système de notifications des événements indésirables liés aux vaccins
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus varicelle-zona

α	Niveau de signification
σ	Signification asymptotique
χ^2	Khi-deux

Introduction

Introduction

Les maladies infectieuses émergentes (MIE) désignent les maladies contagieuses récemment reconnues au sein d'une population ou celles qui étaient déjà existantes mais dont l'incidence ou l'étendue géographique progresse fortement. En d'autres termes, elles peuvent s'agir de nouvelles infections dues à des mutations ou à une évolution des organismes existants, des infections déjà connues qui se sont étendues à de nouveaux territoires géographiques ou à des nouveaux habitants, des infections auparavant inconnues apparaissant dans des zones soumises à des changements écologiques, ou des infections plus anciennes réapparaissant suite à une résistance aux agents antimicrobiens existants ou à un échec dans les mesures sanitaires. Une multitude de ces maladies émergentes relèvent d'une origine zoonotique ou synoptique, avec un réceptacle d'animaux qui incubent les organismes et leur transmission à des populations d'humains de manière aléatoire. En effet, les MIE peuvent avoir une origine à la fois alimentaire, vectorielle ou aérienne (**McArthur, 2019**).

Depuis 2002, trois épidémies majoritaires de coronavirus d'origine zoonotique connues pour leur provocation de maladies respiratoires ont été découvertes, y compris le Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus (SARS-CoV), le Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le 2019-nCoV appelé récemment Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Les chauves-souris sont reconnues comme le principal réservoir animal de ces virus. Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a annoncé une crise sanitaire mondiale suite à la détection d'un nouveau coronavirus à Wuhan, une ville localisée dans la province du Hubei en Chine. Le 24 février 2020, l'OMS a confirmé que le SRAS-CoV-2 avait la capacité de se déployer à travers le monde entier et provoquer une pandémie. Le 11 mars 2020, l'épidémie a été déclarée officiellement en tant que pandémie mondiale (**A. Sharma et al., 2021**). Le virus du COVID-19 est asymptomatique chez certains individus, tandis que chez d'autres, il peut générer des symptômes allant de celui de la grippe au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), puis à la pneumonie et la mort (**O. Sharma et al., 2020**).

Compte tenu du taux de mortalité accru, de la rapidité de transmission et de la propagation asymptomatique du COVID-19, la communauté universitaire ainsi que le secteur industriel et le gouvernement ont travaillé en collaboration afin de développer des vaccins sûrs et efficaces offrant une couverture universelle permettant aux gens de revenir à une vie normale. Cependant, même en cas de mise en œuvre de vaccins efficaces pour combattre la maladie, la

durée de la réaction immunitaire vaccinale restera inconnue. En conséquence, la probabilité de l'immunité permanente est plus limitée pour la vaccination contre le COVID-19 et une stratégie de vaccination périodique devrait être nécessaire à l'avenir (**Li et al., 2020**).

Le 24 septembre 2020, un nombre surprenant de vaccins (plus de 200) ont connu des développements précliniques, dont 43 sont passés aux essais cliniques, y compris certaines approches qui auparavant n'avaient pas été approuvées dans le cadre de la vaccination chez l'être humain. Un large éventail d'approches vaccinales contre le SRAS-CoV-2 se fondant sur des plateformes conventionnelles ou récentes est actuellement en cours d'évaluation, notamment les acides nucléiques (ADN et ARN), les vecteurs viraux (réplicatifs et non-réplicatifs), les pseudo-particules virales, les peptides, les protéines recombinantes, ainsi que les virus vivants atténués ou inactivés (**Tregoning et al., 2020; Chu et al., 2021**). Si les essais cliniques ne révèlent aucun risque significatif sur le plan sécuritaire, la fabrication, la mise en stockage et la commercialisation des vaccins peuvent être autorisés afin d'immuniser la population. En effet, une production massive et un stockage en chaîne froide visant à immuniser une large population humaine doivent être réalisables avec rapidité, sachant que la combinaison de différents vaccins peut améliorer la logistique et la couverture vaccinale (**Carneiro et al., 2021**).

L'objectif primordial de cette étude repose sur les essais cliniques de phase 1-3 afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité ainsi que l'immunogénicité de différents types de vaccins COVID-19. Cette étude traite aussi de données concernant le déploiement et la conservation de vaccins. Afin d'atteindre ces objectifs, nous avons réalisé une revue systématique ciblant sept vaccins notamment les vaccins à base d'ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer) et mRNA1273 (NIAID - Moderna), les vaccins inactivés CoronaVac (Sinovac) et BBIBP-CorV (Sinopharm- Groupe pharmaceutique national chinois), les vaccins à vecteur viral AZD1222 (Université d'Oxford – AstraZeneca) et Janssen Ad26.COV2.S et dernièrement le vaccin à sous-unité protéique NVX-CoV2373 (Novavax). La recherche se conforme aux directives méthodologiques PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) en réalisant à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) l'analyse statistique de publications scientifiques recueillies en utilisant diverses bases de données telles que PubMed (Public/Publisher MEDLINE) afin de fournir des informations scientifiquement fiables et précises relatives à cette thématique

Partie 01

Synthèse bibliographique

1 Pandémie virale mondiale

1.1 Coronavirus

Le coronavirus est un virus à ARN de la famille des Coronaviridae, qui est responsable d'infections respiratoires et intestinales chez l'être humain et l'animal (Pillaiyar *et al.*, 2021). Certains variants de ce virus notamment ceux du genre Beta-coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV), peuvent causer des symptômes cliniques sévères comme le syndrome de détresse respiratoire aigu (Kin & Vabret, 2016).

1.2 Taxonomie

Le Comité international de taxonomie virale (ICTV) a nommé le virus SARS-CoV2, qui était auparavant appelé nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) ou coronavirus humain 2019 (hCoV-19) (figure1) (SafiabadiTali *et al.*, 2021).

- Ordre : Nidovirales.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous-famille : Coronavirinae.
- Genre : Betacoronavirus.
- Clade : B. (Kin & Vabret, 2016).

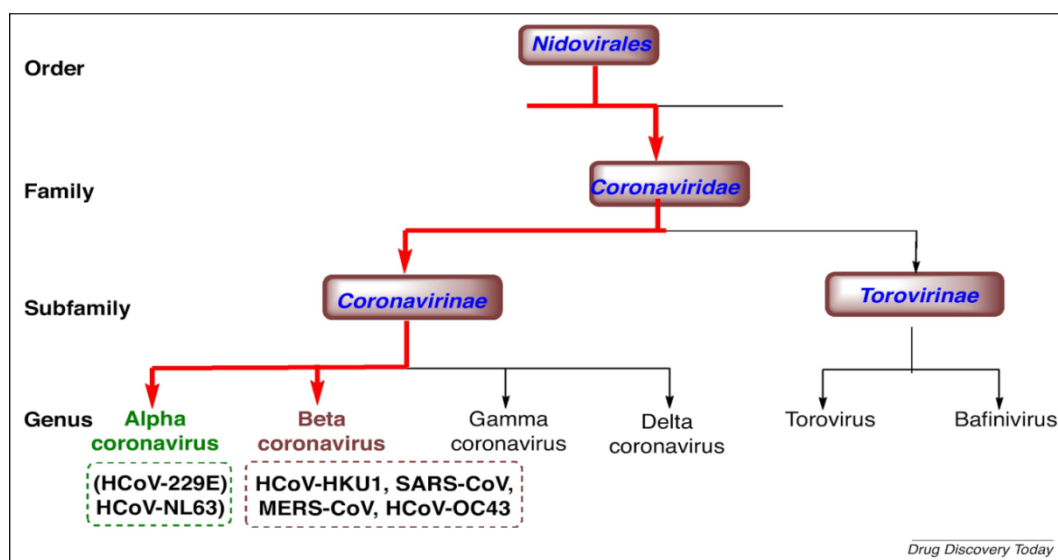


Figure 1. Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae (selon le Comité international de taxonomie des virus). Les six coronavirus humains appartiennent respectivement aux genres Alpha- et Beta-coronavirus (Pillaiyar *et al.*, 2021).

1.3 Propriétés Structurales

Les coronavirus sont des virus à enveloppe sphérique d'un diamètre compris entre 80 et 200 nm. L'enveloppe de ces virus porte en surface les protéines S (Spike) formant une couronne, d'où le préfixe "corona". Le génome viral est une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée de polarité positive, dont la taille est d'environ 30 kb (Lefevre *et al*,2020).

Il comprend 4 protéines structurales majeures (**tableau1**):

Tableau 1. protéines structurelles des coronavirus et leurs fonctions (Astuti & Ysrafil, 2020).

Protéines structurales	Fonctions et caractéristiques des protéines
Protéine de nucléocapside(N)	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine structurellement liée au génome viral. • Participe dans les processus de cycle de réplication virale et à la réponse cellulaire des cellules hôtes aux infections virales.
Protéine de membrane (M)	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine d'enveloppe virale la plus structurée. • Détermine la forme de l'enveloppe virale. • Aide à stabiliser les nucléocapsides et favorise l'achèvement de l'assemblage des virions.
Protéine d'enveloppe (E)	<ul style="list-style-type: none"> • La plus petite protéine de structure virale. • Impliquée dans la production et la maturation virale.
Protéine Spike (S)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Protéine transmembranaire comprend deux sous unités (S1 et S2) d'un poids moléculaire d'environ 150 kDa. 2. Facilite la liaison des virus aux cellules hôtes par attraction avec l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ACE2) exprimée dans les cellules des voies respiratoires inférieures.

1.4 Génome

L'organisation générale de génome des Coronavirus comprend un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF) (**Jamai Amir *et al.*, 2020**).le premier ORF (ORF1a/b) situé à l'extrémité 5 occupe 71 % du génome entier et code pour deux poly-protéines (pp), pp1a et pp1ab. Les protéases virales transforment ces deux poly-protéines en 15 protéines non structurales (nsp), et ces protéines sont collectivement impliquées dans la réplication de l'ARN viral .Les protéines restantes, y compris les protéines structurales et accessoires, sont exprimées à partir de plusieurs ARNm subgénomiques par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (RdRp).Les protéines structurales comprennent la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M), la protéine de nucléocapside (N), la protéine d'hémagglutinine-estérase (HE) et la glycoprotéine de pointe (S) (**figure2**) (**SafiabadiTali *et al.*,2021**).

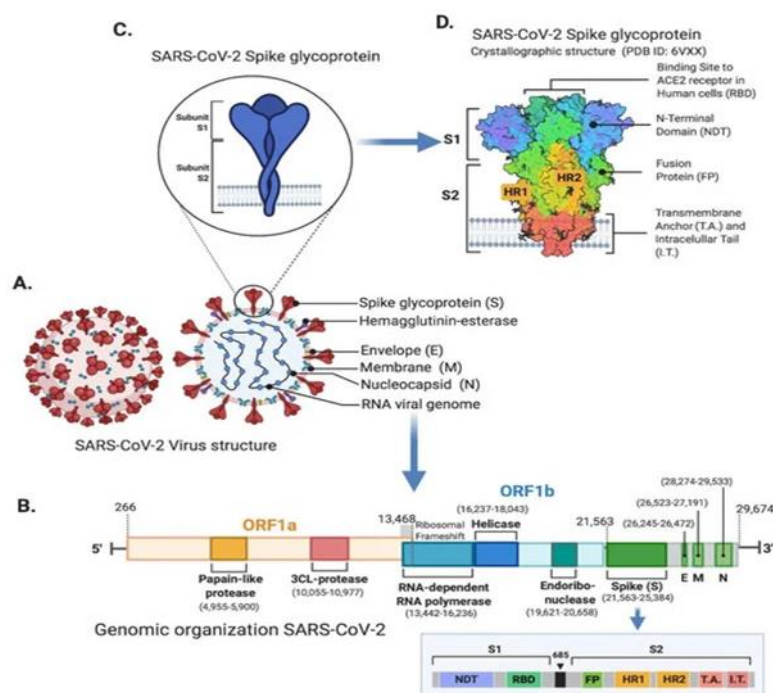


Figure 2. Structure et organisation génomique du SARS-CoV-2 (Chilamakuri & Agarwal, 2021).

1.5 Cycle Viral

Le cycle de réplication du SARS-CoV-2 se déroule en plusieurs étapes en commençant par l'attachement, la pénétration et la décapsidation puis les synthèses des acides nucléiques et protéines qui permettent l'assemblage des nucléocapsides et l'enveloppement puis la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée (**Jamai Amir et al., 2020**). L'entrée du virus se fait via une interaction d'affinité entre la protéine Spike (S) et son récepteur cellulaire ACE2 (AngiotensinConverting Enzyme 2) au niveau de différents tissus épithéliaux humains. (Wong & Saier) L'absorption du virus par les cellules hôtes nécessite également le clivage de la protéine S par la protéase transmembranaire sérine-2 (TMPRSS2) (**Salian et al., 2021**). Une fois que l'ARN génomique est libéré dans la cellule hôte, le processus de transcription et de traduction commence à l'aide de l'ARN polymérase ARN-dépendante pour la synthèse des protéines structurales et accessoires qui sont responsables de la maintenance de la réplication virales (**Chilamakuri & Agarwal, 2021**).

1.5.1 Voies de transmission

1.5.1.1 Gouttelettes

La transmission de SARS-COV-2 par l'émission de gouttelettes respiratoires se fait en deux sortes soit par transmission directe telle que le contact directe avec une muqueuse soit par transmission indirecte telle que le contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales. Vu que la survit du virus en l'air est minime il n'existe aucune donnée montrant la transmission par aérosols (**Bonny et al., 2020**). Afin de réduire les infections par ces gouttelettes respiratoires, les gouvernements du monde entier ont proposé la "règle de la distance de 2 m" ou la "règle des 6 pieds" (**Delikhoon et al., 2021**).

1.5.1.2 Autres voies de transmission

En dehors des échantillons respiratoires, on a également détecté l'ARN viral dans les selles ainsi que le sang de patients contaminés. Malgré la culture de certains virus vivants provenant de selles et la possibilité d'infection des entérocytes chez l'homme par le SRAS-CoV-2, aucune preuve définitive de transmission fécale-orale notable n'a été apportée. En outre, la transmission intra-utérine n'a pas été prouvée à ce jour, malgré la présence éventuelle d'une virémie, alors que quelques cas présumés ont été signalés. Finalement, la

technique d'isolement de l'ARN viral des échantillons urinaires est encore faiblement décrite (Bonny *et al.*, 2020).

1.5.2 Diagnostic Virologique

Le diagnostic virologique du Sars-CoV-2 est soit direct, en utilisant la réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR), soit indirect par sérologie (tableau2) (Lefevre *et al.*, 2020).

Tableau 2: Principaux moyens de diagnostic du COVID-19 (Nguyen *et al.*, 2020; Hediye-Bag, 2021; Safiabadi Tali *et al.*, 2021)

Technique	Principe	Type(s) d'échantillon(s)	Délai de détection	Sensibilité / Spécificité	Délai de Réponse
RT-PCR (transcription inverse - réaction en chaîne par polymérase)	-Détection d'ARN viral par transcription inverse en brins d'ADN complémentaire (ADNc) et amplification des gènes cibles du génom viral. - Les différentes cibles comprennent le gène E, le gène S et le gène ORF1ab.	Prélèvement nasopharyngé ou Oropharyngé	Positif 2 jours avant le début des symptômes et 7 à 10 jours après.	Sensibilité 80-90 % Spécificité 100 %	24 heures
Tests Antigéniques	Détection d'antigènes repose sur l'identification des protéines virales.	Prélèvement nasopharyngé	4 premiers jours après le début des symptômes	Sensibilité 66-74 % Spécificité 93-99 %	30 minutes
Test sérologique en laboratoire	Détection d'anticorps IgG ,IgM et Ig A spécifiques aux antigènes viraux.	Sang sérum	15 jours après les symptômes	Sensibilité .90 % à partir de J7, 100 % à partir J14 spécificité >98 %	4-6 heures

2 Vaccination

2.1 Principe de la vaccination

Une vaccination permet à un système immunitaire de considérer un antigène comme un élément étranger. Elle déclenche des processus immunitaires conduisant à l'induction de réactions indispensables pour la protection d'un organisme à travers la production d'anticorps. En outre, elle repose sur la propriété de mémoire propre du système immunitaire adaptatif permettant le développement d'une immunité durable contre certains antigènes pathogènes. Une vaccination permet la simulation d'une première rencontre bénigne avec le virus afin de provoquer une réponse immunitaire plus efficace à la suite de toute rencontre ultérieure avec le même agent pathogène. De plus, notre système immunitaire a une capacité de mémorisation. Suite à l'exposition d'une ou plusieurs doses de vaccin, le patient vacciné est protégé contre les maladies associées pendant quelques années, quelques décennies, voire à vie. Ils ne visent pas à guérir mais à prévenir la maladie (**Blin, 2018**).

2.2 Objectifs de la vaccination

L'objectif primordial de la vaccination est la prévention de l'infection (vaccins prophylactiques). Afin de limiter la progression des infections (Rage, VHB, VZV..), les vaccins doivent être immunisés suivant un schéma de vaccination périodiquement actualisé avant une exposition au virus et rarement après. Le deuxième objectif qui est moins ambitieux consiste à prévenir l'apparition des affections liées à des maladies apparentées ou tout simplement à limiter leurs expositions cliniques. Finalement, quelques vaccins visent à stimuler la réaction immunitaire contre les infections ou les tumeurs connues (vaccins à des fins thérapeutiques). À l'échelle collective, la vaccination vise à limiter la propagation des infections au sein d'une population (**Pasquier et al, 2005**).

2.3 Composition d'un vaccin

Le vaccin se compose de petites particules du virus qui provoque les infections ainsi que des composants assurant l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Ils sont représentés dans le **Tableau 3** ci-dessous :

Tableau 3. Les composants d'un vaccin (**Organisation mondiale de la Santé**).

Composants	Rôles
Antigène	Déclenche une réponse immunitaire.
Conservateurs	Empêchent la contamination du vaccin si le flacon est utilisé pour plusieurs doses.
Stabilisateurs	Empêchent les réactions chimiques à l'intérieur du vaccin et empêchent les composants du vaccin d'adhérer au flacon du vaccin.
Surfactants	Permettre un mélange homogène de tous les composants du vaccin. Ils empêchent la précipitation et l'agglutination des éléments sous forme liquide vaccinale.
Substances Résiduelles	sont des traces de diverses substances utilisées lors de la fabrication des vaccins qui ne sont pas l'ingrédient actif du vaccin final.
Diluant	Les diluants sont des liquides utilisés pour diluer un vaccin à la concentration souhaitée juste avant utilisation.
Adjuvant	Améliore la réponse immunitaire au vaccin.

2.4 Processus de la fabrication

La fabrication d'un vaccin comprend deux principales étapes : la production de la substance active et la production pharmaceutique.

2.4.1 Production de la substance active

Les vaccins composent notamment de substances actives d'origine biologique. Ils sont majoritairement élaborés à partir de milieux de culture d'origine animale ou synthétique qui apportent les éléments nutritifs indispensables à leur évolution à travers les bactéries dont le vaccin vise à protéger (**Blin, 2021**). Pour éviter tout risque de contamination, la fabrication des principes actifs est généralement effectuée dans un milieu stérilisé (**tableau 4**).

Tableau 4. Les étapes de la production de la substance active (Blin, 2021).

Étapes	Principe
Constitution de la banque de germes	Les banques de reproduction contiennent des virus ou des bactéries qui doivent conserver certaines propriétés pour garantir la qualité du vaccin. Le germe doit être très bien caractérisé, sans mutations particulières.
Mise en culture et l'amplification	Pour les bactéries, les paramètres de culture (temps, température, aération, concentration, pression, etc.) doivent être contrôlés. Pour les virus, les cellules animales infectées doivent être cultivées. En fait, le virus ne peut pas se répliquer. Ces cellules animales doivent donc être maîtrisées (qualité, stérilité, non contamination, etc.).
Récolte	Il consiste en une extraction de l'Ag produit à partir du milieu.
Purification et concentration	Les impuretés sont éliminées et la substance est concentrée par des processus physiques tels que la centrifugation
Inactivation de la substance produite	L'inactivation par la chaleur ou des produits chimiques tels que le formaldéhyde élimine la pathogénicité tout en préservant les propriétés immunologiques
Fabrication des valences antigéniques	Cette étape consiste à combiner des substances antigéniques actives, telles que trois vaccins antipoliomyélitiques inactivés, en un seul composé.

2.4.2 Production pharmaceutique

La production pharmaceutique permet l'obtention du produit final (**tableau 5**).

Tableau 5. Les étapes de la production pharmaceutique (Blin, 2021).

Étapes	Principe
Durant la formulation	Tous les ingrédients sont mélangés ensemble. Des adjuvants, des stabilisants ou des conservateurs peuvent être ajoutés au besoin.
Remplissage	Il correspond à l'étape d'introduction aseptique du vaccin dans une seringue ou un flacon.
Lyophilisation	Comme ce n'est pas systématique, l'eau contenue dans la formulation peut être extraite et réduite en poudre. Cette opération améliore la stabilité et la stabilité au stockage.

Durant le conditionnement	Les vaccins sont étiquetés conformément aux exigences réglementaires et conditionnés par lots (ensemble homogène de fabrication de doses).
Libération de lots	L'assurance qualité est acceptable après avoir confirmé que le produit a été fabriqué et testé conformément aux procédures établies.
Transport	Permettre aux vaccins d'être distribués dans le monde entier en respectant la chaîne du froid.

2.5 Types de vaccins

La fabrication d'un vaccin repose sur trois approches essentielles. Elles diffèrent par le fait que ces méthodes consistent soit à utiliser le virus ou la bactérie entière, soit uniquement les composants du germe qui stimulent le système immunitaire, soit le matériel génétique contenant la séquence de fabrication de protéines spécifiques, au lieu d'utiliser le virus entier (**tableau 6**) (**Organisation mondiale de la santé, 2021**).

Tableau 6. Les différentes plateformes vaccinales (**El Kartouti, 2021; Frederiksen et al., 2020**).

Partie du virus	Type de vaccin	Principe	Avantages/Inconvénients
Virion	Vaccin inactivé	Méthodes couramment utilisées, y compris l'inactivation thermique ou chimique de l'agent pathogène afin qu'il ne puisse plus se répliquer dans l'hôte.	+ Plus de 70 ans d'expérience, Puissant Formulation simple. - Travail intensif, difficile à fabriquer en peu de temps, contrôle de qualité rigoureux
	Vaccin vivant atténué	Sont des micro-organismes qui peuvent être atténués dans des conditions de culture anormale depuis longtemps. en raison de leur capacité à croître Transitoires, ces vaccins atténués miment l'infection naturelle Augmenter l'immunogénicité et induire la mémoire immunitaire	+ Puissant, multivalent par nature formulation simple, aucun adjuvant requis. - Travailleur intensif, Difficile à fabriquer en peu de temps, Contrôle qualité rigoureux, Risque d'infection.

Pseudo-particules virales	Sous-virions (pseudovirions) obtenus par assemblage spontané de protéines de capsid virale ne contenant aucun matériel génétique ; ils sont donc non infectieux et ne peuvent pas se reproduire.	sans génome	+ Non infectieux, puissant. - Stabilité, Contrôle qualité, Contaminants potentiels, Assemblage en particules stables, Hétérogénéité, Transfert et stockage de la chaîne du froid
Protéine d'enveloppe	Vaccin recombinant	La protéine seule est produite avec des modifications permettant de la stabiliser et de stimuler la réponse immunitaire.	+ Non infectieux, moins d'effets secondaires. -Travail intensif, Nouveau processus de production et stabilité, dosages pour chaque nouvel antigène, Contrôle qualité, Transfert et stockage de la chaîne du froid, Besoin d'adjuvant
Génome	Vaccin ARN	Les vaccins à ARN contiennent des gènes sélectionnés à partir du virus sous forme d'ARNm, qui sont traduits en protéines virales après délivrance cytosolique.	+Stockage à température ambiante, Facilité de production à grande échelle, Options pour la multivalence, Sans cellules, Aucun contaminant, Non infectieux, Aucun risque d'intégration du génome, Aucune immunité anti-vecteur - stockage et stabilité, pas d'immunité muqueuse mise à l'échelle de la synthèse d'ARNm, Stabilité, Environnement strict sans RNase, Coût relativement plus élevé, Risque d'effet indésirable Inflammation .
	Vaccin AND	Méthodes utilisant des plasmides bactériens Conçu pour exprimer la protéine d'intérêt.	+ Stockage à température ambiante, rapide à grande échelle production, Options pour la multivalence, Sans cellules, Aucun contaminant, Non infectieux.

			- Faible immunogénicité chez l'homme, Risque de carcinogénèse dû à une intégration génétique potentielle, Difficile à mettre à l'échelle du g-kg, Pureté, Concentration élevée
Vecteur viral	Réplicatif /Non réplicatif	Un virus qui contient des gènes essentiels à la réplication virale supprimé (le virus a une réplication défectueuse) et remplacé par suite par une séquence codant pour l'antigène d'intérêt	+ Puissant, pas besoin d'adjuvant, les antigènes sont exprimés nativement. -Recombinaison du virus pendant la production, Contaminants provenant de matériel d'origine humaine ou animale, Immunité préexistante contre le vecteur

Partie 02

Partie expérimentale

Chapitre 02

Matériels et méthodes

3 Matériels et méthodes

3.1 Présentation de la méthodologie

Cette étude est menée de manière systématique et suit une méthodologie clairement structurée. A partir de la base de données (PubMed) et des sites d'indexation on a obtenu les articles nécessaires pour recueillir des informations scientifiques utiles à la réalisation de ce travail. La méthodologie se compose de deux étapes, dont la première est une stratégie et un ensemble de règles adoptées afin de sélectionner les articles scientifiques, tandis que la deuxième étape est envisagée en tant que stratégies analytiques des études qui étaient déjà choisies au cours de la première étape

3.2 Stratégie de la recherche

Cette étude systématique a été menée conformément aux normes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), qui représente les éléments minimaux fondés sur des données probantes pour aider les auteurs à rendre compte d'un large éventail d'examen systématiques visant à évaluer les avantages et les inconvénients d'une intervention en matière de santé.

Le système PRISMA se concentre sur les moyens par lesquels les auteurs peuvent assurer un compte rendu transparent et complet des examens systématiques et des méta-analyses (**Liberati *et al.*, 2009**). La collecte de données a été effectuée à l'aide de la base de données PubMed de février 2022 à avril 2022. Dans la recherche effectuée sur PubMed, les différentes associations des mots-clés suivants (avec deux langues français ou anglais) ont été utilisées : Covid 19, vaccin, vaccin contre le covid 19, sécurité du vaccin contre le covid 19, vecteur viral du vaccin contre le covid, ARNm du vaccin contre le covid, vaccin inactivé contre le covid, efficacité du vaccin contre le covid 19 (**tableau 7**).

Tous les résumés ont été lus dans le but d'identifier les articles dont la lecture complète était nécessaire pour décider leur intégration dans cette analyse.

Tableau 7. Tableau montrant le nombre de résultats obtenus par mot-clé utilisé.

Mots clés	Résultats
Covid 19	239810
Vaccin	448270
Covid 19 vaccine	20059
Covid 19 vaccine safety	2849
Covid vaccine viral vector	790
Covid vaccine ARNm	2
Vaccin covid inactivé	58
Effectiveness of vaccine against covid 19.	4742

Le matériel et les méthodes utilisés ainsi que les résultats de chaque article étaient extraits. Dans un premier temps, tous les articles ont été examinés en appliquant les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'identifier les articles qui examinaient initialement l'efficacité, sécurité et l'immunogénicité des vaccins contre la COVID-19.

3.3 Démarche méthodologique

3.3.1 Sélection des études

Après avoir fait une première sélection des titres et des abstracts de tous les articles, nous avons réalisé une lecture exhaustive du contenu de tous les articles inclus, dont quelques-uns ont été exclus du fait de leur non pertinence vis-à-vis de l'objectif thématique visé dans notre étude, et les données ont été réunies sous forme d'un tableau.

Afin de réaliser ce travail, nous avons effectué une recherche sur la banque de données PubMed, aboutissant à un total de 750 articles. Le tri sélectif des articles selon le titre et le résumé a permis d'exclure un total de 665 articles. Le reste des articles (85) a été lu intégralement et 64 articles ont été exclus du fait que ces derniers ne répondaient pas aux critères d'éligibilité et que le résumé de l'article n'était pas disponible. Par conséquent, un total de 22 articles qui répondaient aux critères d'inclusion a été intégré à notre recherche.

3.3.2 Critères d'inclusion

- Langage de publication : Anglais ou Français
- Il s'agit d'articles relatifs aux recherches scientifiques (forme IMRAD).

- Les articles traitant de la pandémie de COVID-19.
- Les articles abordant la thématique des Vaccins du COVID-19 et ses types.
- Les articles qui visaient précisément les aspects concernant l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de vaccins COVID-19.

3.3.3 Critères d'exclusion

- Un article publié autre que la langue anglaise ou française (la langue chinoise).
- Les articles ne traitant pas la vaccination contre le COVID-19.
- Les articles dont le contenu n'incluait pas les caractéristiques de vaccins COVID-19 (doses, rappels, délais entre les doses, modalités d'administration, phases cliniques...).
- Les articles ne comprenant pas de données relatives aux caractéristiques démographiques de participants impliqués dans des essais vaccinaux du COVID-19 (l'âge, le sexe, la race et le groupe ethnique).
- Les articles qui ne comprenaient pas dans leurs résultats le pourcentage relatif à l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de vaccins COVID-19.

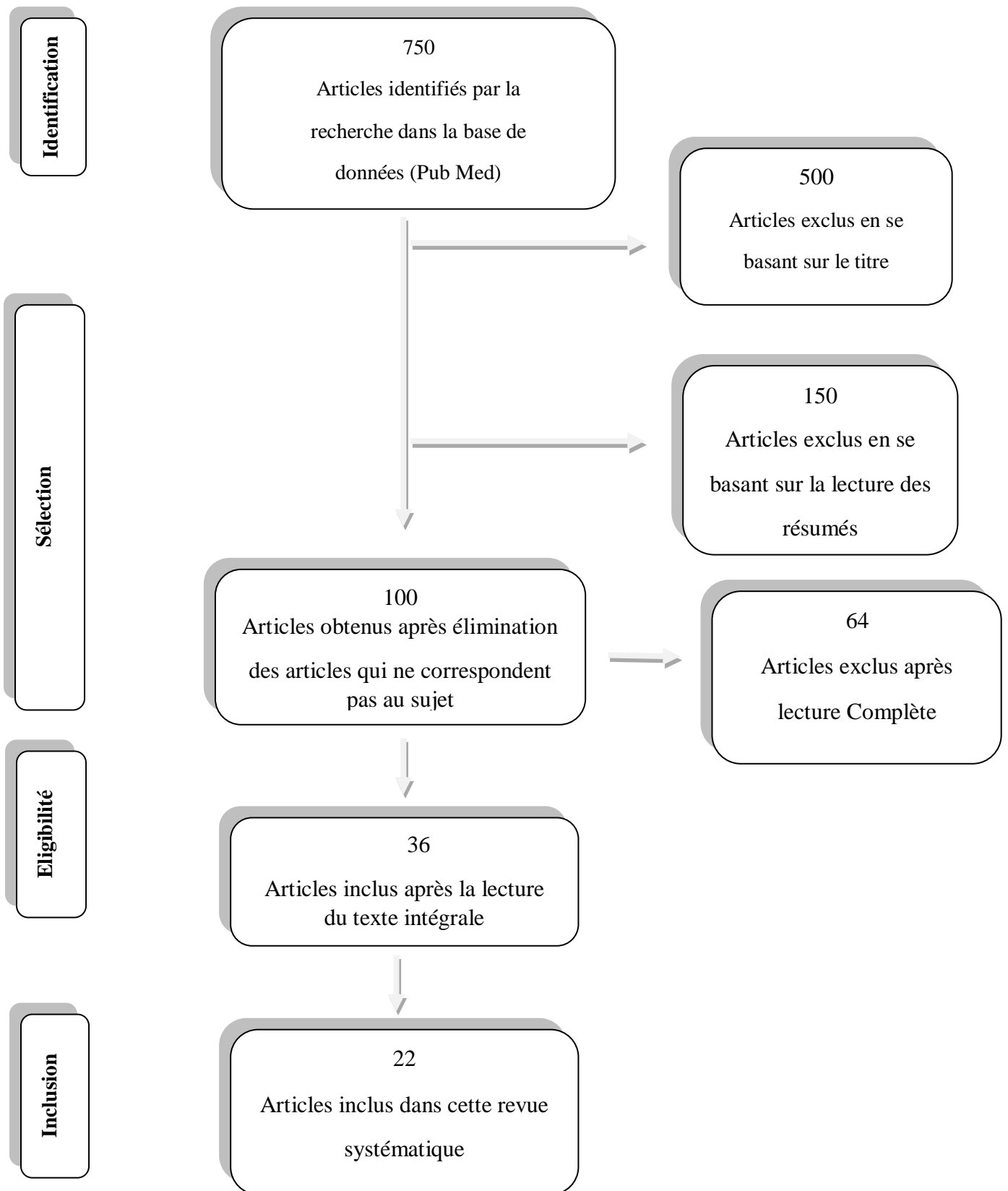


Figure 3. Le processus de sélection des articles est récapitulé dans le diagramme de flux PRISMA.

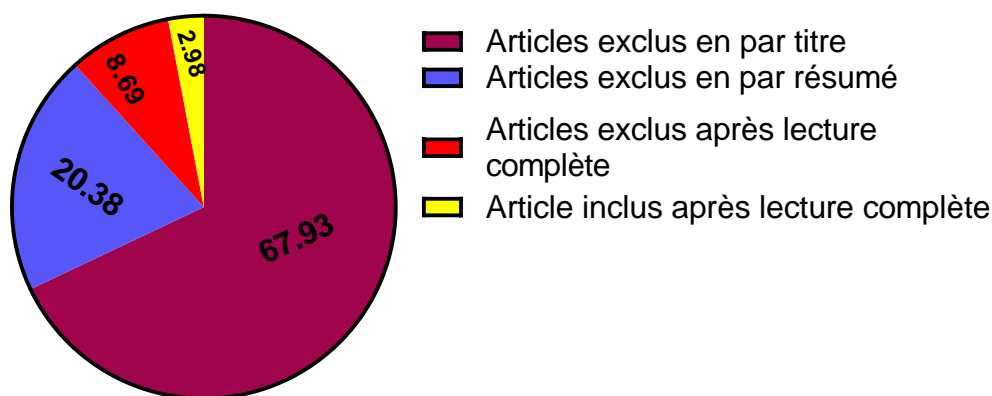


Figure 4. Diagramme de flux PRISMA utilisé pour la sélection des articles.

La **figure 4** représente le pourcentage d'articles sélectionnés à fin de réaliser une analyse en utilisant la méthodologie PRISMA, où les articles exclus par leur titre ont constitué le pourcentage le plus élevé (68 %), tandis que le pourcentage le plus faible a été observé chez les articles retenus qui représentent (2 %) de la totalité de tous les articles (**tableau 8**).

Tableau 8. Articles intégrés à la recherche systématique (V : vaccin / E : Effet indésirable).

Code	Titre de l'article	Année	Auteurs
E1	Vascularite leucocytoclasique et néphrite interstitielle aigue après vaccin a` SARS-CoV-2 inactives	2021	Missoum <i>et al</i>
V1	A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines	2021	Cai <i>et al</i>
V2	Development of SARS-CoV-2 vaccines	2021	Barajas-Nava
E2	Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome	2021	İremli <i>et al</i>
V3	Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study	2021	Bernal <i>et al</i>
E3	Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; asystematic review	2021	Sharifian-Dorche <i>et al</i>
V4	Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine	2021	Heath <i>et al</i>
V5	Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2.S Vaccine against Covid-19	2021	Sadoff, Gray, <i>et al</i>
V6	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	2021	Baden <i>et al</i>
V7	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	2020	Polack <i>et al</i>
V8	Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine	2021	Falsey <i>et al</i>

V9	Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	2021	El Sahly <i>et al</i>
V10	Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: arandomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial	2020	Xia <i>et al</i>
V11	Covid-19 vaccines and variants of concern: A review	2020	Hadj Hassine
V12	Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: arandomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial	2021	Wu <i>et al</i>
V13	Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)	2020	Umakanthan <i>et al</i>
V14	COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design	2020	Chung <i>et al</i>
V15	COVID-19 vaccine trials The use of active controls and non-inferiority studies	2021	Fleming <i>et al</i>
V16	Vaccine strategies Optimising out comes	2016	Hardt <i>et al</i>
V17	Vaccines for COVID-19	2020	Tregoning <i>et al</i>
V18	Severe acute respiratory syndrome vaccine efficacy in ferrets: whole killed virus and adenovirus vectored vaccines	2008	See <i>et al</i>
V19	Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines Mechanism of Action, Efficacy and Safety	2021	Mascellino <i>et al</i>

3.4 Analyse des données

Les articles retenus ont ensuite été examinés dans leur intégralité et soumis à une analyse des données recueillies. Les critères à suivre ont été inclus pour chacun des articles sélectionnés (**tableau 9**) en utilisant la version 20 de SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

L'analyse de données a ensuite été menée de façon qualitative, et a pris la forme d'une synthèse descriptive, adaptée au but de recherche de notre travail systématique.

Tableau 9. Critères d'inclusion dans SPSS au but de la réalisation de la revue systématique

N°	Critère	Objectifs des critères
----	---------	------------------------

1	Code	évolution et progression de la recherche
2	Année de publication	
3	Source des données	
4	Pays de recherche	
5	Nombre des chercheurs	
6	Présence de collaboration	
7	Type de collaboration	
8	Laboratoire	
9	Type d'étude	
10	Objectifs d'étude	
11	Types des vaccins	Déterminer les caractéristiques des vaccins étudiés
12	Conservation	
13	Distribution	
14	Vaccin ARNm	
15	Nombre des vaccins ARNm	
16	Développeur mentionné	
17	Développeur	
18	Vaccins candidats	
19	Phase clinique	
20	Mode d'administration	
21	Nombre des doses	
22	Nombres des doses des vaccins	
23	Dose	
24	Nombre des rappels	
25	Durée entre les doses	
26	Nombre des participants	
27	Sexe	
28	Age	
29	Nombre des tranches d'age	
30	Groupe ethnique	
31	Vaccin inactivé	
32	Nombre des vaccins inactivé	
33	Développement mentionnée	
34	Développeur	
35	Vaccins candidats	
36	Phase clinique	
37	Mode d'administration	
38	Nombre des doses	
39	Nombre des doses de vaccins	
40	Dose	
41	Nombre des rappels	
42	Durée entre les doses	
43	Nombre des participants	

44	Sexe	
45	Age	
46	Nombre des tranches d'age	
47	Groupe ethnique	
48	Vaccin à vecteur viral	
49	Nombre des vaccins à vecteur viral	
50	Développeurs mentionnée	
51	Développeurs	
52	Vaccins candidats	
53	Phase clinique	
54	Mode d'administration	
55	Nombres des doses(type)	
56	Nombre des doses de vaccins	
57	Dose	
58	Nombre des rappels	
59	Durée entre les doses	
60	Nombre des participants	
61	Sexe	
62	Age	
63	Nombre des tranches d'age	
64	Groupe ethnique	
65	Vaccins sous unité protéique	
66	Nombre des vaccins sous unité protéique	
67	Développeurs mentionnée	
68	Développeurs	
69	Vaccins candidats	
70	Phase clinique	
71	Mode d'administration	
72	Nombre des doses (type)	
73	Nombre des doses de vaccins	
74	Dose	
75	Dose de rappel	
76	Durée entre les doses	
77	Nombre des participants	
78	Sexe	
79	Age	
80	Nombre des tranches d'age	
81	Groupe ethnique	
82	Critères d'inclusion	
83	Critères d'exclusion:	
84	Présence de controle	
85	Contrôle	
86	Sécurité	Evaluation de la sécurité des vaccins

87	Sécurité des vaccins ARNm	contre la COVID-19
88	Événements locaux	
89	Événements systémique	
90	Événements indésirable	
91	Sécurité des vaccins inactivé	
92	Événements locaux	
93	Événements systémique	
94	Évènements indésirables	
95	Sécurité des vaccins à vecteur viral	
96	Événements locaux	
97	Évènements systémique	
98	Évènements indésirables	
99	Sécurité des vaccins sous unité protéique	
100	Évènements locaux	
101	Évènements systémique	
102	Évènements indésirable	
103	Immunogénicité	Evaluation de l'Immunogénicité des vaccins contre la COVID-19
104	Efficacité	
105	Efficacité des vaccins ARNm	Evaluation de l'efficacité des vaccins contre la COVID-19
106	Efficacité selon le sexe	
107	Efficacité selon l'âge	
108	Efficacité selon le groupe ethnique	
109	Effucacité selon les formes symptomatiques	
110	Efficacité des vaccins inactivé	
111	Efficacité selon le sexe	
112	Efficacité selon l'age	
113	Efficacité selon le groupe ethnique	
114	Effucacité selon les formes symptomatiques	
115	Efficacité des vaccins à vecteur viral	
116	Efficacité selon le sexe	
117	Efficacité selon l'age	
118	Efficacité selon le groupe ethnique	
119	Effucacité selon les formes symptomatiques	
120	Efficacité des vaccins sous unité protéique	
121	Efficacité selon le sexe	
122	Efficacité selon l'age	
123	Efficacité selon le groupe ethnique	
124	Efficacité selon les formes symptomatiques	

3.5 Analyse statistique

Les données sélectionnées pour l'étude ont été traitées via un logiciel (SPSS) version 20, les analyses statistiques ont été effectuées suivant les paramètres étudiés :

On a employé le test d'indépendance du Chi-deux (χ^2) afin de prouver que les variables à l'étude soient indépendantes ou dépendantes entre elles. La valeur du seuil acceptable du risque a été déterminée à ($\alpha= 5\%$) et les valeurs de significations asymptotiques (Sig) relatives aux résultats d'analyse du χ^2 étaient comparées à celles du α . Si :

- Sig(σ) < α hypothèse0 (H0) est vrai, ainsi que les deux variables sont dépendantes.
- Sig(σ) > α hypothèse1 (H1) est vrai, et que ces deux variables sont indépendantes.

Test de corrélation r de Pearson, permettant une vérification de l'existence de dépendance statistique entre deux variables continues. Tous les travaux relatifs aux graphes ont été menés en utilisant le logiciel Graph Pad Prism version 9.1.0.

Chapitre 03

Résultats et discussion

4 Résultats et discussion

4.1 Évolution de la recherche scientifique sur les vaccins de COVID-19

4.1.1 Années de publications

En examinant le diagramme circulaire (**figure 5**) et d'après la sélection réalisée aléatoirement entre les années 2020 et 2021 on constate que le pourcentage du nombre des recherches scientifiques réalisées durant l'année 2021 (82.40%) est plus élevé que l'année 2020 (17.6%). Les résultats obtenus montrent que le nombre des études réalisées sur le développement des vaccins contre la COVID-19 a progressé au cours des deux dernières années.

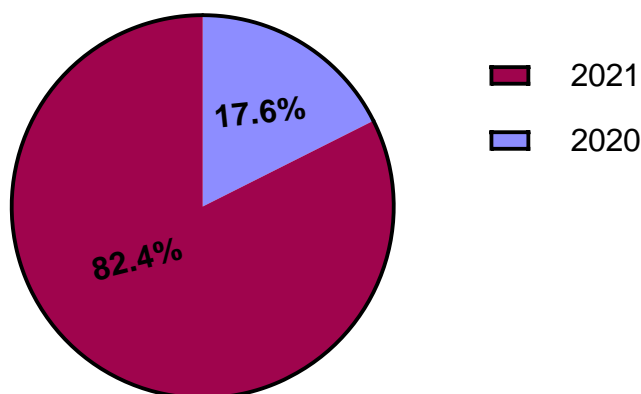


Figure 5: Diagramme circulaire des années de publication dans études incluses.

Les coronavirus ont été découverts dans les années 1960 (**Umakanthan et al, 2020**). La pandémie de coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse signalée pour la première fois dans la ville de Wuhan (Chine), devenue la plus marquante ces dernières années (**Zhu et al., 2020**). Cette maladie crée une difficulté majeure pour la santé publique dans le monde depuis Décembre 2019 (**Das et al., 2021**). La progression du nombre d'études basées sur le développement et l'évaluation des vaccins sûrs, efficaces et sécurisés par les chercheurs ces deux dernières années est due à l'importance de la vaccination au cours de la crise sanitaire. Sachant que le processus de développement d'un vaccin est complexe, coûteux et prend beaucoup de temps apprécié entre 10 à 15ans, donc nous ne pouvons pas dire que la fabrication des vaccins durant ces deux dernières années a progressé.

4.1.2 Pays de recherche

La répartition des pays qui réalisent plus de recherche sur les vaccins contre la COVID-19 sont indiqués dans l'histogramme ci-dessous. Selon les données de la **(figure 6)** on constate que la Chine qui est la source de l'épidémie est le pays qui a réalisé le plus haut pourcentage de recherche avec 23.5% suivi par l'État Unis avec un pourcentage de 17.6%. Un nombre élevé de publications scientifiques d'un pays signifie soit son développement dans les domaines scientifiques soit les compétences des laboratoires de recherches scientifiques ou cliniques. Le faible pourcentage (5.6%) des pays tels que l'Algérie, l'Arabie saoudite, Mexique, Turquie, Royaume-Uni et la Tunisie est un signe soit de manque des moyens et des capacités des laboratoires de recherches ou des laboratoires cliniques soit la non publication des résultats des différentes bases de données sans négliger le manque de financement et le statut économique de ces pays qui sont à notre avis les facteurs principales de ce faible pourcentage.

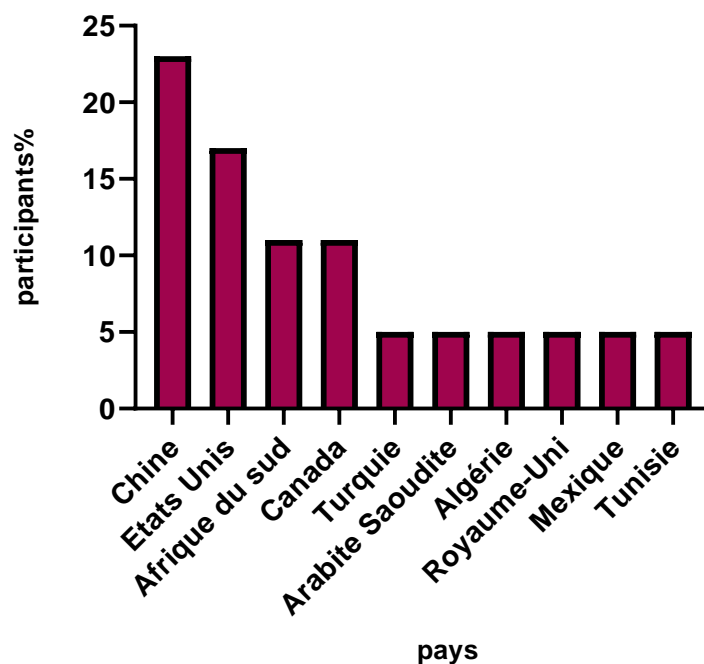


Figure 6: Histogramme représentant la distribution géographique des pays qui réalisent le plus de recherche scientifique sur les vaccins contre les vaccins COVID-19.

Le 30 janvier 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a annoncé que la nouvelle pandémie de coronavirus était inscrite sur la liste des "urgences de santé publique de portée internationale", et le 11 février, l'OMS a officiellement nommé la maladie "Coronavirus 2019" (COVID-19). La pandémie a eu un impact dévastateur sur la plupart de tous les pays du monde (**Han et al., 2021**). Elle est apparue comme une menace sanitaire

mondiale en raison de sa propagation géographique accélérée au cours des deux dernières années (Umakanthan *et al.*, 2020). Ci-dessous la liste des pays les plus touchés par l'épidémie arrêtée en date du 17 mai 2022.

Ci-dessous la liste des pays les plus touchés par la pandémie arrêtée en date du 17 mai 2022.

Tableau 10. Nombre de cas confirmés, rétablis et le nombre de décès par le coronavirus (COVID-19) de différents pays en 17 mai 2022 (Ledevour, 2022).

Pays	Cas confirmés	Rétablis	Décès
États-Unis	82 726 107	6 298 082	1 002 377
Royaume-Uni	22 393 799	24 693	178 744
Turquie	15 057 184	24 693	98 933
Mexique	5 752 441	2 270 427	324 768
Afrique du Sud	3 899 841	2 258 603	100 952
Canada	3 844 871	1 405 971	40 740
Chine	2 370 542	99 228	14 594
Tunisie	1 041 197	530 545	28 628
Arabie saoudite	760 477	507 374	9 131
Algérie	265 828	118 409	6 875

Selon les données du **tableau 11** Ci-dessous et d'après l'analyse par le test χ^2 on constate qu'il y a une dépendance statistique entre les deux années de publications (2020-2021) et les pays de recherche. Suite à la présence massive du covid-19 en chine et aux États-Unis en 2020 le développement du nombre des recherches scientifiques s'est limité uniquement à ces deux pays. Par contre, en 2021 on constate que le nombre des recherches scientifiques s'est fortement élevé à cause de la propagation de la pandémie à travers le monde.

Tableau 11. Corrélation entre les pays de recherches et les années de publications des études incluses.

	Pays	Algérie	Arabie Saoudite	Chine	Mexique	Turquie	Afrique du sud	Canada	Royaume -Uni	Etats Unis	Tunisie	Total
Année de publication	2020	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	3
	2021	1	1	4	1	1	2	0	1	2	1	14
Total		1	1	4	1	1	2	2	1	3	1	22

4.1.3 Collaboration

Vu les pertes humaines et économiques mondiales qu'a provoqué le COVID-19 (Ahn *et al.*, 2020), le monde s'est trouvé face à une situation grave et dramatique obligeant les chercheurs à collaborer et s'entraider afin de minimiser les dégâts causés par cette pandémie. Le diagramme de la **figure 7** montre que la majorité des recherches scientifiques incluses ont été menées sur la base des collaborations (88.2%) soit entre les chercheurs comme les biologistes, les biochimistes et les médecins selon le besoin (1 à 50 chercheurs ; **Figure 8**) soit entre les laboratoires médicaux, les laboratoires de recherche scientifique et les hôpitaux au niveau national (35.3%) ou bien au niveau international 52.9% (**Figure 9**). Selon les résultats obtenus on constate que le développement des vaccins préventifs contre la COVID-19 nécessite un travail collectif où nous avons remarqué que la plupart des études incluses se font au minimum à deux collaborations ou plus dans le but d'améliorer la productivité et favoriser l'innovation et ainsi résoudre le problème des capacités et de la disponibilité des équipements et des exigences de travail dans chaque laboratoire.

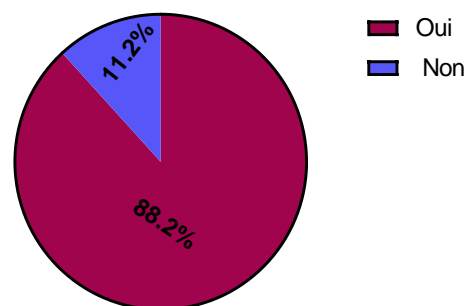


Figure 7: Diagramme circulaire montrant la présence ou l'absence de collaboration.

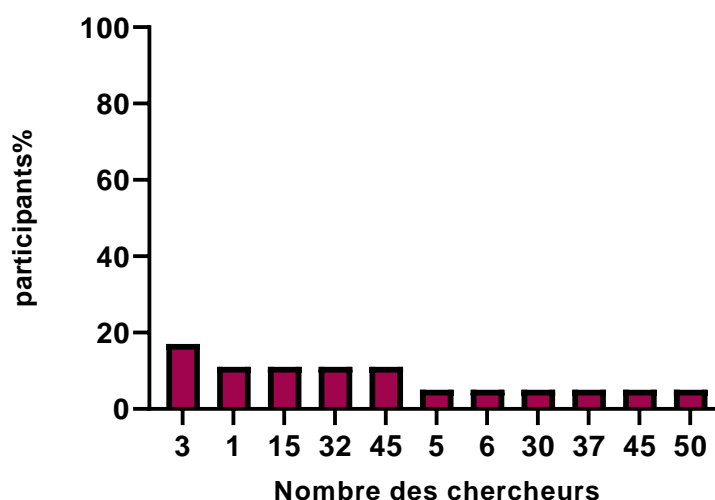


Figure 8. Histogramme représentant le nombre des chercheurs dans les études incluses.

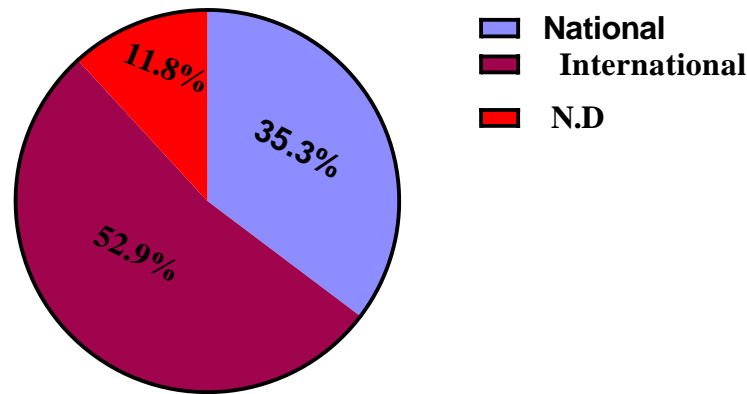


Figure 9. Diagramme circulaire représentant le type de collaboration en pourcentage.

Après quelques mois de l'identification du SRAS CoV-2 plus de deux cents laboratoires universitaires et entreprises ont commencé le développement de vaccins et la plupart d'entre eux progressent vers les essais cliniques (**Chung et al. 2020**).

Selon les données de la **figure 10** concernant les différents laboratoires que ce soit des laboratoires de recherche scientifique ou des laboratoires cliniques où les chercheurs manipulent les différents essais d'étude on constate que la majorité des projets de recherche sont effectués au niveau des laboratoires cliniques avec un haut pourcentage de 23.5%. Par contre, les laboratoires de recherche représentent un faible pourcentage (11.8%). La coopération entre les deux types de laboratoires donne un pourcentage élevé (64,7%) cela signifie que la mise de nouvelles stratégies de vaccination et le développement de nouvelles variétés des vaccins nécessite une collaboration entre les différents secteurs de la santé nationale et internationale.

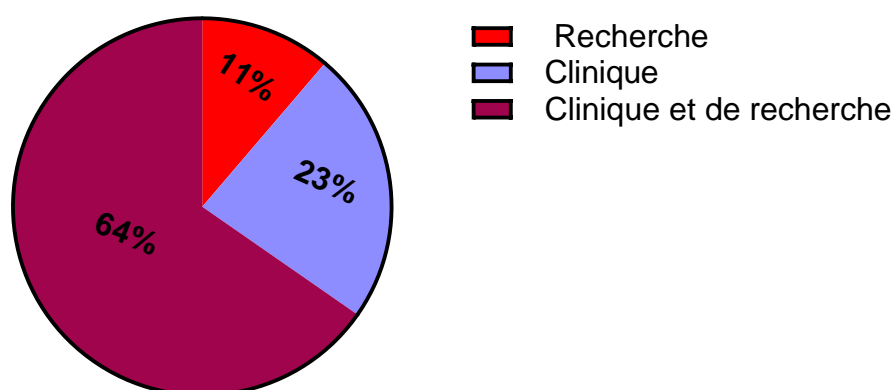


Figure 10. Diagramme circulaire montrant les types de laboratoire dans les études incluses.

Selon les données du **tableau 12** ci-dessous et d'après l'analyse par le test de χ^2 , on a constaté une dépendance statistique entre le type de laboratoires (clinique et recherche) et le

type de collaboration (nationale et internationale). On conclut que les deux types de laboratoires font plus souvent recours à la collaboration internationale (9/12) que nationale (3/12), ce qui montre des manques au niveau de l'infrastructure nationale, ainsi que la disponibilité des équipements et le nombre de spécialistes de laboratoire qualifiés à l'échelle nationale.

Tableau 12. Corrélation entre le type de laboratoires et le type de collaboration pour les études incluses.

Type de collaboration	Type de laboratoire		
	Recherche	Clinique	Clinique et recherche
National	2	1	3
International	1	0	8

4.1.4 Types d'étude

La **figure 11** représente la répartition en pourcentage des types d'études, à savoir cliniques ou pratiques. Selon les résultats obtenus, on observe que la majorité des recherches étudiées sont de type pratique 76,5% et 23,5% de type clinique. Et afin d'avoir beaucoup plus d'informations scientifiques fiables sur les vaccins et leur développement, on trouve que les chercheurs ont donné beaucoup d'importance au type pratique que le type clinique.

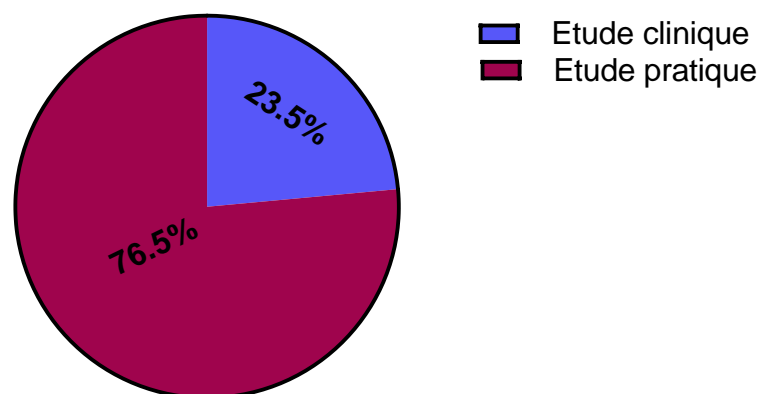


Figure 11. Répartition en pourcentage des types d'études cliniques et pratiques.

4.1.5 Objectifs d'étude

Les coronavirus sont des virus apparentés qui peuvent causer une infection des voies respiratoires chez l'être humain, allant de symptômes légers à d'autres létaux. Compte tenu de sa mortalité accrue et sa transmission rapide, il est nécessaire de découvrir des vaccins

efficaces et sécurisés pour contrôler cette pandémie. Par conséquent, le secteur universitaire, l'industrie et le gouvernement travaillent en étroite collaboration pour développer et tester de nouvelles variétés des vaccins à un nouveau rythme (Li *et al.*, 2020). L'objectif principal de toutes les stratégies de vaccination est de réduire le taux de la maladie en obtenant des niveaux élevés d'immunité dans la communauté ciblée grâce à une couverture vaccinale adéquate et efficace (Hardt *et al.*, 2016).

Selon les données de **tableau 13** on constate que l'évaluation de l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la COVID-19 est l'un des principaux objectifs des chercheurs avec un haut pourcentage 41.2% suivi par l'évaluation de la sécurité des vaccins et les effets secondaires liés à la vaccination avec un pourcentage de 23.5%. Les épreuves de non-infériorité utilisant les marges suggérées permettent l'évaluation randomisée fiables de l'efficacité et de la sécurité des vaccins.

Tableau 13. Tableau représentant le pourcentage des études sélectionnées

Objectifs	Effectif	Pourcentage %
Évaluer l'efficacité et l'immunogénicité des vaccins contre la covid-19.	2	11.8
Évaluer la sécurité des vaccins et les effets secondaires liés à la vaccination	3	23.5
Évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la Covid-19	7	47.1
Evaluer la sécurité et l'immunogénicité des vaccins	3	17.6

Sachant que la norme recommandée par l'OMS et l'administration des aliments et des médicaments (FDA) prévoit une efficacité du vaccin de $\geq 50\%$ avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) de 95% de $\geq 30\%$ d'efficacité, le terme «**efficacité du vaccin**» signifie la diminution relative du taux des événements primaires (E) (les cas symptomatiques de COVID-19 confirmés virologiquement) dans un groupe de participants vaccinés par rapport à un groupe témoin sous placebo (solution saline contenant que l'adjuvant) (Fleming *et al.*, 2021). Les données actuelles de la sécurité des vaccins COVID-19 dépendent principalement des résultats des essais de phase 1-3 et sur le système de contrôle de la sécurité dans différents pays. Toutes les déclarations des effets indésirables suspectés doivent être enquêtés et les signaux d'alerte évalués, afin de permettre la mise en œuvre de mesures adaptées de minimisation des risques (Wu *et al.*, 2021).

Tableau 14. Étapes de développement du vaccin Covid-19 (Mascellino *et al.*, 2021).

Essais cliniques	Étapes
Essais précliniques	1. Vaccination des animaux (expérimentation animale petite souris).
	2. La surveillance des effets secondaires (ES).
	3. Efficacité (pour prévenir une maladie grave ou prévenir une infection → patients asymptomatiques).
	4. Analyse du virus (pour prévenir la maladie).
Phase clinique I	1. Vaccin à des humains sains (petite taille d'échantillon < 100 personnes).
	2. Évaluation des effets secondaires (ES).
	3. Dosage (limite supérieure avec plus de risque de (ES) et limite inférieure avec une diminution de la réponse des anticorps).
Phase clinique II	1. Vaccin à l'homme (taille modérée de l'échantillon 100-1000 personnes).
	2. Humains (correspondance avec les caractéristiques démographiques de la population : race, âge, sexe, genre, économie).
	3. Évaluation des effets secondaires (ES).
	4. Dosage fondamentalement efficace.
Phase clinique III	1. Vaccin à l'homme (large échantillon de 1000 à 10 000 personnes).
	2. Humains (correspondance avec d'autres caractéristiques démographiques de la population : Noirs, Blancs, pays, nationalité, maladies sous-jacentes, comorbidités).
	3. Efficacité : prévention de la maladie (surveillance des symptômes) ou prévention de l'infection (RT-PCR positive afin de confirmer le diagnostic).

Le terme «**immunogénicité d'un vaccin**» signifie généralement sa capacité à induire, après injection intramusculaire ou intradermique la production d'anticorps neutralisants spécifiques (IgG) dans le cas du COVID-19 qui sont essentiels pour la protection des tissus profonds tels que le poumon. L'immunisation contre le COVID-19 par le biais de vaccins permet l'empêchement de la propagation du virus et limitera également la gravité des conséquences sanitaires de la pandémie. Concernant l'immunogénicité, la plus part des recherches ont constaté que les vaccins autorisés étaient efficaces pour la provocation de la production d'anticorps neutralisants contre le virus (**Sharif *et al.*, 2021**).

Les programmes de vaccination réussis sont généralement le reflet de l'efficacité des vaccins et d'une prise en charge adéquate. Lors de la mise de nouvelles stratégies de vaccination, la structuration et la capacité du système de santé local sont des éléments primordiaux à prendre en compte. Un autre facteur nécessaire c'est le financement fiable des services de vaccination (**Hardt et al., 2016**).

À partir de l'analyse par le test de χ^2 , nous constatons qu'il existe une dépendance statistique entre les objectifs de l'étude et les types de vaccins étudiés (Sig=0,013 < 0,05). Les résultats obtenus indiquent que l'objectif le plus visé est l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des vaccins avec un pourcentage de 41,5%. En revanche, on observe que le type de vaccins le plus étudié par rapport à notre sélection est celui des vaccins à ARNm, car les ARNm qui constituent la base des vaccins sont produits très rapidement et efficacement en laboratoire. Ils se distinguent des autres vaccins par leur facilité de modification et d'adaptation ainsi que leur lutte contre la propagation rapide de la pandémie COVID-19.

4.1.6 Source des données

Des documents et des informations cliniques concernant l'efficacité et la sécurité des vaccins ont été collectés à partir des bases de données pertinentes y compris l'administration des aliments et des médicaments (FDA) qui est chargée de faire progresser la santé publique en aidant à accélérer les innovations qui rendent les produits médicaux plus efficaces, plus sûrs et plus abordables et en aidant le public à obtenir les informations scientifiques précises dont il a besoin.

D'après les résultats obtenus à partir de la **figure12** on constate que la FDA a donné un plus grand pourcentage (35.3%) par rapport aux autres bases de données. L'OMS est la principale agence des Nations Unies chargée de diriger la santé (Ferguson, 2015). Elle joue un rôle primordial dans la définition des priorités en matière de santé mondiale (**Lidén, 2014**). Le système de notification des événements indésirables liés aux vaccins (VEARS) est un système d'alerte précoce. Il joue un rôle crucial dans l'acceptation et l'analyse des signalements des événements indésirables liés à la vaccination sans négliger d'autres bases de données telles que PubMed (Public/Editeur MEDLINE (base de données d'articles de revues NLM) et EMBA (Master exécutif en administration des affaires).

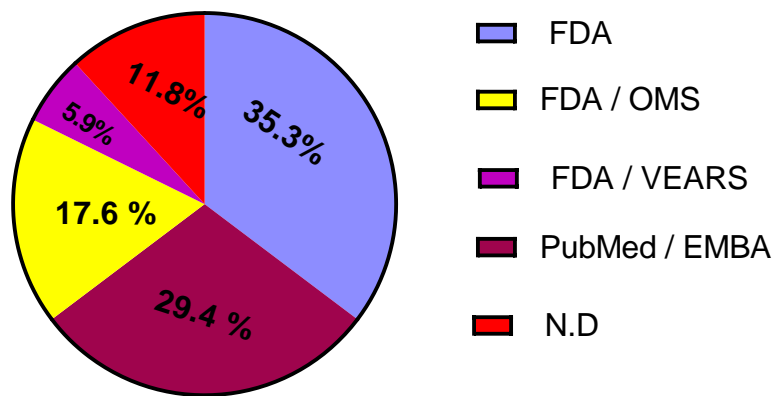


Figure 12. Diagramme circulaire des sources de données des études incluses. **FDA** (Administration des aliments et des médicaments), **OMS** (Organisation mondiale de la Santé) et **VEARS** (Système de notification des événements indésirables liés aux vaccins).

4.2 Caractéristiques de vaccins étudiés

4.2.1 Types de vaccins étudiés

En examinant le diagramme circulaire **figure 13** et d'après les résultats obtenus on constate que le pourcentage des deux plateformes vaccinales (les vaccins inactivés et les vaccins à vecteur viral) est supérieur (23.5%) par rapport aux autres plateformes. Cette probabilité est due soit à l'efficacité des deux vaccins ou bien la facilité de leur préparation.

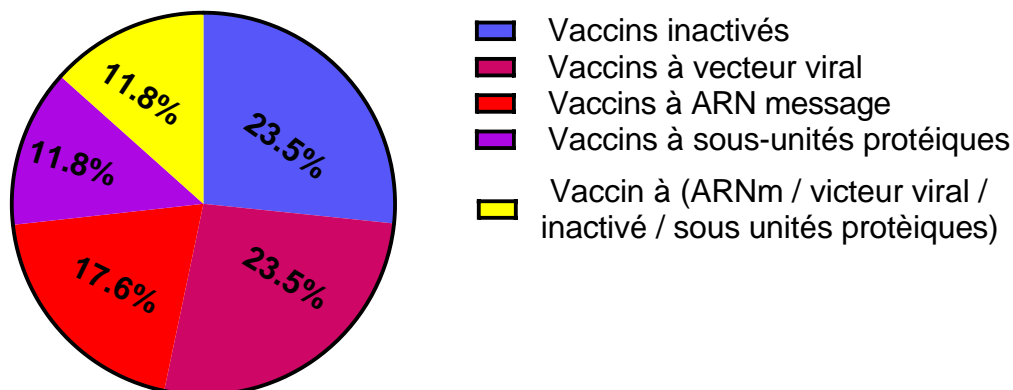


Figure 13. Répartition en pourcentage de types de vaccins étudiés.

À ce jour, plus d'une centaine de vaccins contre le SRAS-CoV-2 sont en cours de développement (Ura *et al.*, 2021). Un vaste éventail de diverses plateformes développées peuvent être regroupées en protéines, virus inactivés, vaccins à vecteur viral, vaccins vivants atténués et les vaccins à base d'acide nucléique (Tregoning *et al.*, 2020).

Selon les données du tableau 15 ci-dessous et à partir d'une analyse par le test de χ^2 , on constate une dépendance statistique entre le type d'étude et le type de vaccins concernés, ce qui montre que le développement de nouvelles variétés de vaccins quel que soit son type repose essentiellement sur des essais pratiques (12/15) que sur des essais cliniques (3/15).

Tableau 15. Corrélation entre le type de vaccins et le type d'étude pour les études incluses.

Type de vaccins	Type d'étude	
	Pratique	Clinique
Vaccin à ARNm	0	3
Vaccin inactivé	2	2
Vaccin à vecteur viral	1	3
Vaccin à sous unité protéique	0	2
Vaccin (ARNm/ inactivé/ vecteur viral/ sous unité protéique)	0	2

4.2.1.1 Vaccins à ARN messenger

Comparés aux vaccins à ADN qui doivent pénétrer dans le noyau, les vaccins à ARNm n'ont besoin que de pénétrer dans le cytoplasme pour atteindre l'expression des antigènes cibles, ils sont donc théoriquement plus sûrs (Han *et al.*, 2021). Dans cette recherche on a 2 vaccins à ARNm, le vaccin BNT162b2 et le vaccin mRNA1273.

A. Vaccin à ARNm BNT162b2

Le vaccin BNT162b2 est un vaccin à ARN messenger contre la COVID-19 développé par Pfizer–BioNTech et commercialisé sous la marque Comirnaty. Il est le premier vaccin contre le virus Sars-Cov-2 à avoir été autorisé en Europe (le 21 décembre 2020) et comme il est le seul vaccin qui peut être administré aux enfants. Ce vaccin a été passé par trois phases cliniques.

➤ Participants

Selon la recherche de phase clinique 3, 43448 participants ont été soumis à des essais entre le 27 juillet 2020 et le 14 novembre 2020, a fin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du vaccin. Les adultes de 16 ans ou plus de bonne santé ou ceux qui avaient des conditions médicales chroniques stables y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le

virus de l'hépatite B l'infection par le virus de l'hépatite C, étaient susceptibles de participer à l'essai.' Les principaux critères d'exclusion comprenaient des antécédents médicaux de Covid-19, un traitement par thérapie immunosuppressive ou un diagnostic d'une maladie immunodéprimée (Polack *et al.*, 2020).

➤ **Mode et schéma d'administration**

Les participants à cet essai ont reçu soit le vaccin BNT162b2 en deux doses (30- μ g) par voie intramusculaire, soit un placebo (solution saline contenant uniquement l'adjuvant), à 21 jours d'intervalle.

➤ **Âge**

La **figure 14** représente la répartition en pourcentage des participants inclus dans les recherches sélectionnées en fonction de tranche d'âge. Le pourcentage des participants âgés de [16-55] est 57,8%, Par contre celui des participants de plus de 55ans est 42,2%. Cette répartition indique que ces recherches touchent le plus grand nombre des patients de différentes tranches d'âge (Polack *et al.*, 2020).

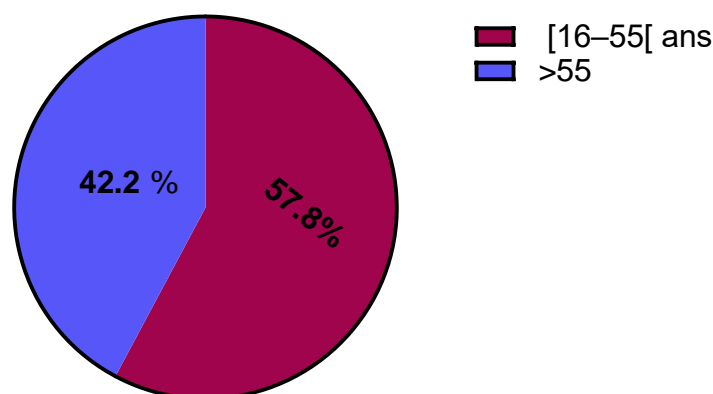


Figure 14. Répartition en pourcentage des tranches d'âge

➤ **Sexe**

D'après la **figure 15** qui représente la répartition en pourcentage de la population incluse dans la procédure de vaccination par le BNT162b2 en fonction du genre, 50,6% des participants étaient des hommes alors que 49,4% étaient des femmes. Cela indique que le sexe masculin est peut-être le plus exposé au covid-19 (Polack *et al.*, 2020).

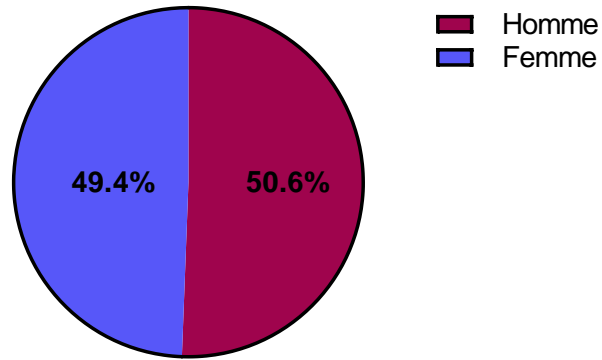


Figure 15. Diagramme circulaire représentant la répartition en pourcentage du sexe.

➤ Race et groupe ethnique

La **figure 16** représente la répartition en pourcentage du groupe ethnique. Les résultats obtenus montrent que 83 % des participants étaient blancs, 9 % noirs ou afro-américains, 28 % hispaniques et 2.3% non Hispanique ou non Latins (**Polack et al., 2020**).

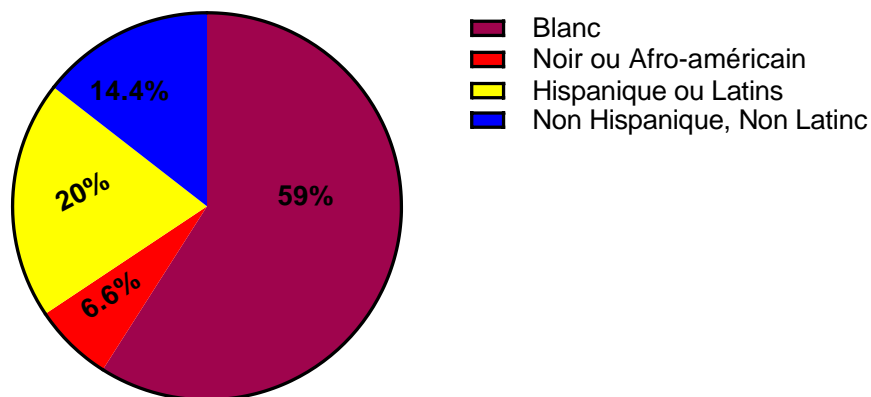


Figure 16. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du groupe ethnique.

B. Vaccin à ARNm mRNA1273

Le 17 mars 2020, l'entreprise américaine Moderna (**Sharma et al., 2020**) a lancé les essais cliniques de son vaccin candidat mRNA1273 en collaboration avec l'institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) (**Tregoning et al., 2020**). Le vaccin mRNA-1273 est entouré d'une nanoparticule lipidique (LNP) et codé pour la protéine de pointe(S) du SRAS-CoV-2 (**RUDVAN AL et al., 2021**). Il a été le deuxième vaccin dans le cadre de l'association universitaire européenne (EUA) pour la protection contre la COVID-19 aux Etats-Unis (**Oliver, 2021**).

➤ Participants

Selon la recherche de phase clinique 3, randomisée et contrôlée par placebo au niveau de 99 sites américains. Au total, 30 420 participants ont été soumis à des essais de randomisation entre le 27 juillet 2020 et le 23 octobre 2020. Au 25 novembre 2020, les individus ayant un délai médian de suivi de 63 jours après la deuxième dose et 62 % ayant plus de 56 jours de suivi. Les critères d'éligibilités dans cet essai étaient soit des personnes âgées de 18 ans ou plus sans antécédents connus par le SRAS-CoV-2, soit à risque élevé d'infection au virus, ou bien les deux (**Baden et al., 2021**).

➤ Mode et schéma d'administration

Les participants inclus dans cet essai ont reçu soit le vaccin mRNA-1273 selon un schéma vaccinal de deux doses (100 µg) par voie intramusculaire soit le placebo à 28 jours d'intervalle (**Baden et al., 2021**).

➤ Âge

À partir de la **figure 17** qui représente la distribution en pourcentage des participants inclus dans cet essai en fonction de tranche d'âge on constate que le pourcentage des participants âgés de [18 -65[est 56,8%, Par contre celui des participants de plus de 65 ans est 43,2%. Cela signifie que l'efficacité des vaccins varie suivant l'âge de patients (**Baden et al., 2021**).

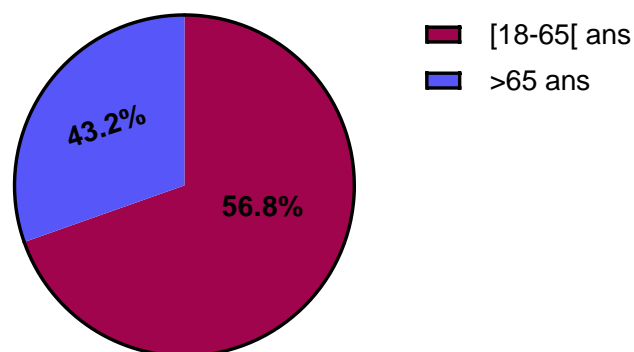


Figure 17. Répartition en pourcentage des tranches d'âge.

➤ Sexe

La **figure 18** représente la distribution en pourcentage de la population étudiée en fonction du sexe. Selon les données, la majorité des participants dans cette recherche étaient

des hommes avec un pourcentage élevé de 52.7% tandis que 47.3% étaient des femmes, cela signifie que le sexe masculin est le plus touché par le covid-19 (**Baden et al., 2021**).

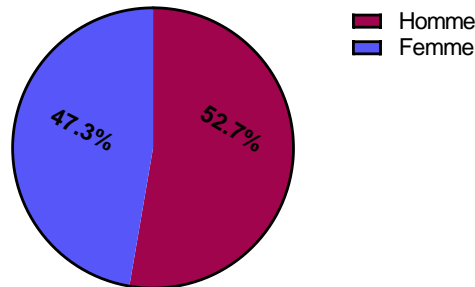


Figure 18. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du genre.

➤ Race et groupe ethnique

Selon les résultats obtenus de la **figure 19** on constate que les pourcentages raciaux et ethniques sont le plus souvent représentatifs de la démographie des États-Unis, dont 79,2 % blancs, 10,2 % Noirs ou d'Afro-Américains et 20,5 % hispaniques ou latins. Cela nous laisse douter que le vaccin chez les participants blancs est plus efficace que chez les autres participants (**Baden et al., 2021**).

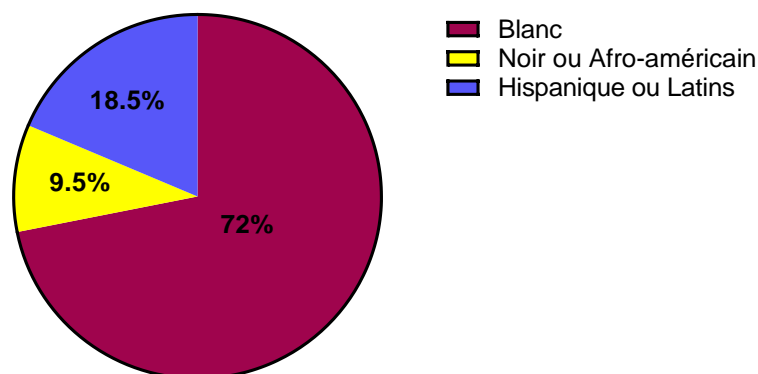


Figure 19. Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du groupe ethnique.

4.2.1.2 Vaccins inactivés

Le vaccin inactivé est la forme la plus classique des vaccins. Malgré la facilité de son préparation en utilisant 3 méthodes, qui sont le formaldéhyde, la β -propiolactone et les ultraviolets, il possède une grande efficacité des réponses immunitaires humorales. Et pour cela il est souvent le premier choix contre les nouvelles maladies infectieuses. Des études

antérieures ont montré que le vaccin inactivé contre le SRAS et le MERS ne peut pas stimuler d'une manière efficace le corps à produire des réponses immunitaires cellulaires (**See et al., 2008; Zhang et al., 2005**). Malgré la production à titre élevé des anticorps neutralisants sériques, leur effet protecteur n'est pas vraiment suffisant (**See et al., 2008**). Dans ce travail on a deux vaccins inactivés, le vaccin CoronaVac et le vaccin BBIBP-CorV.

A. Vaccin inactivé CoronaVac

CoronaVac est un vaccin inactivé développé par la société biopharmaceutique SinoVac (Pékin, Chine) (**Hadj Hassine, 2021**) et commercialisé sous la marque CoronaVac (**Wu et al., 2021**).

➤ Participants

À partir du 22 mai jusqu'au 1er juin 2020 et selon la recherche des phases cliniques 1 et 2, les participants au nombre de 422 ont été sélectionnés dans le but d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin candidat CoronaVac. Les principaux critères d'exclusion comprenaient des antécédents épidémiologiques à haut risque dans les 14 jours précédant l'inscription, antécédents de syndrome respiratoire aigu sévère ou d'infection par le SRAS-CoV-2, température axillaire supérieure à 37°C ou antécédents d'allergie à l'un des composants du vaccin (**Zhang et al., 2021**).

➤ Mode et schéma d'administration

L'administration du vaccin se fait selon un schéma vaccinal en deux doses à un intervalle de 28 jours par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde. La phase 1 comprenait une étude à doses croissantes, dans laquelle les participants au nombre de 72 étaient répartis en deux groupes ; groupe1 (3ug) et le groupe2 (6ug) par injection. Dans la phase 2, les participants au nombre de 350 ont reçu soit la dose 1.5, 3 ou 6ug soit un placebo. Tous les participants de la phase1 ont passé une période d'observation de sécurité de 7 jours après la première dose (**Zhang et al., 2021**).

➤ Âge

Les **figures 20 et 21** représentent la distribution en pourcentage des groupes d'âge des participants en fonction de la dose administrée dans les phases 1 et 2. Cette distribution montre que cette étude est intéressée par les sujets âgés de 60 ans et plus, cela peut dire que cette étude a touché les différents groupes d'âge (**Zhang et al., 2021**).

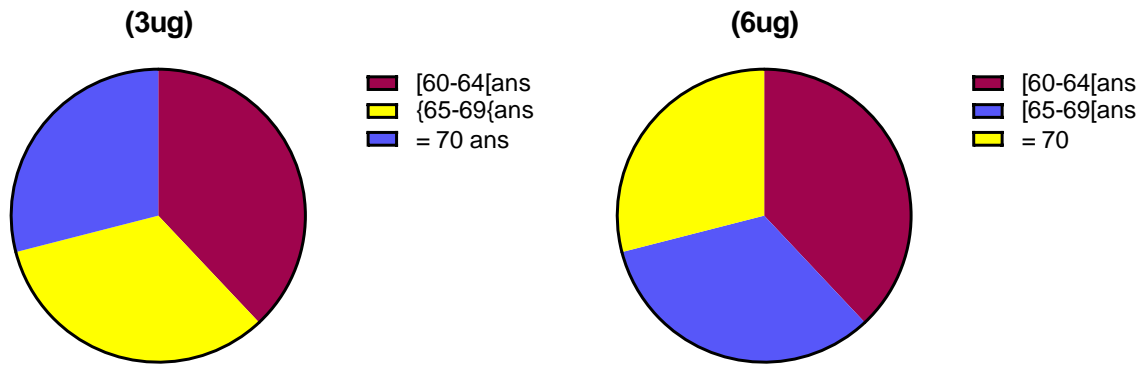


Figure 20. Diagramme circulaire montrant la répartition des tranches d'âge selon la dose dans la phase 1.

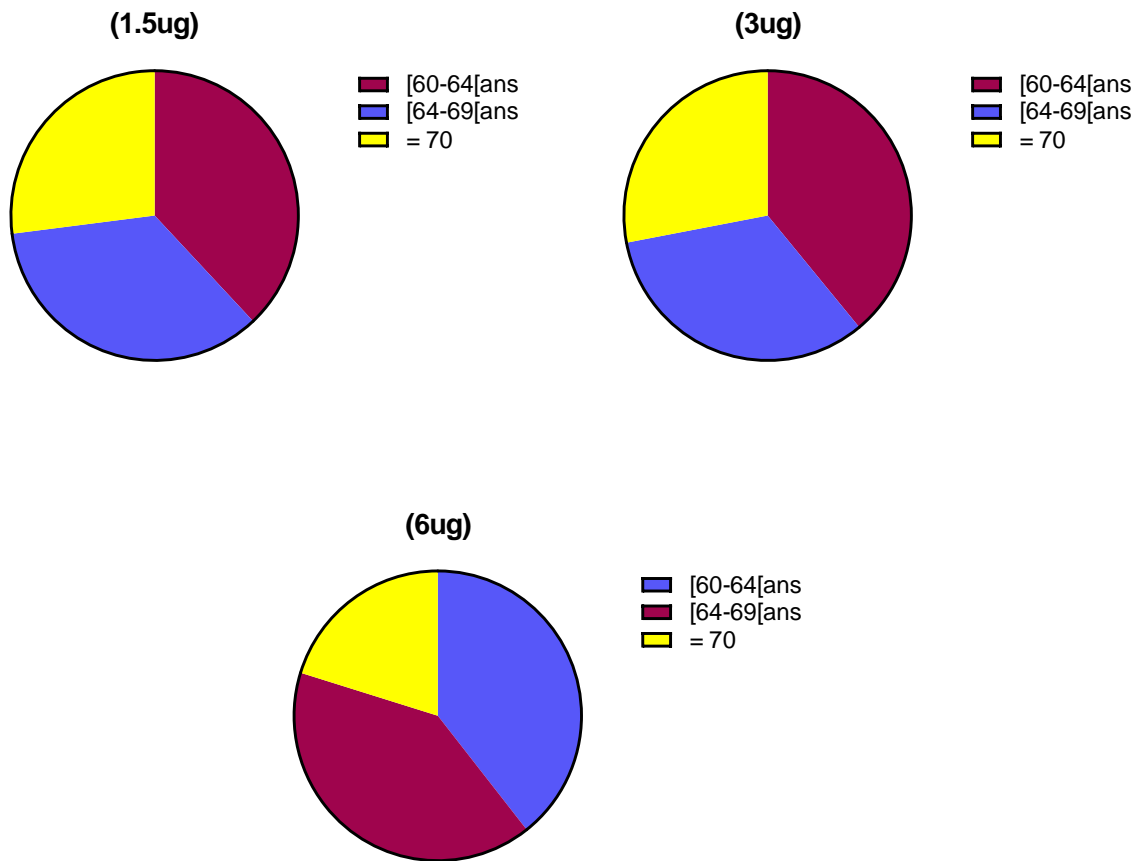


Figure 21. Diagramme circulaire montrant la répartition des tranches d'âge selon la dose durant la phase 2.

Ci-dessous le **tableau 10** précisant les pourcentages des participants dans les deux phases.

Tableau 16. Les pourcentages de participants dans les différents groupes d'âge mentionnés dans l'étude incluse (Zhang *et al.*, 2021).

Age (ans)	Phase1		Phase2		
	3ug	6ug	1.5ug	3ug	6ug
[60-64[50%	38%	38%	39%	32%
[64-69[25%	33%	35%	33%	34%
≥ 70	25%	29%	27%	28%	34%

➤ **Sexe**

Les figures 22 et 23 représentent la distribution en pourcentage de la population étudiée en fonction du sexe dans les phases cliniques 1 et 2 par rapport à la dose administrée.

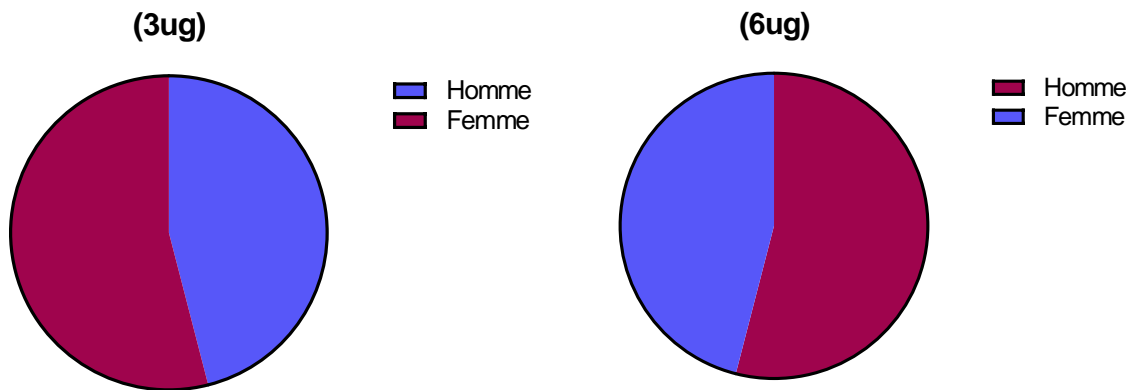


Figure 22: Diagrammes circulaire montrent la répartition en pourcentage du sexe en fonction de la dose durant la phase1.

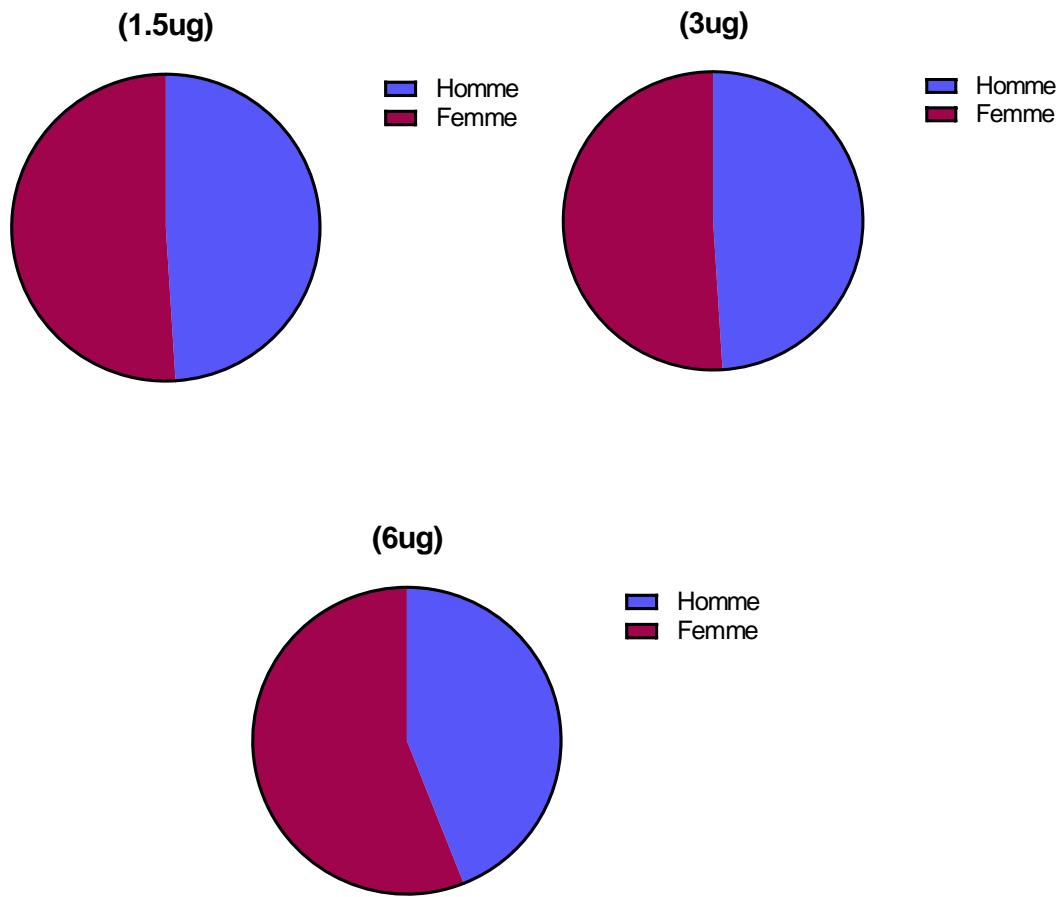


Figure 23: Diagrammes circulaire montrent la répartition en pourcentage du genre en fonction de la dose durant la phase2.

D'après les **Figures 22** et **23** qui montrent la répartition du genre en pourcentage et selon les données on observe une prédominance féminine. Cette étude a pour objectif d'aborder les différents genres (**Zhang et al., 2021**).

Tableau 17: les pourcentages des participants en fonction du sexe (**Zhang et al., 2021**).

	Phase1			Phase2	
	3μg	6μg	1.5μg	3μg	6μg
Homme	46%	54%	49%	49%	44%
Femme	54%	46%	51%	51%	56%

B. Vaccin inactivé BBIBP-CorV

Le BBIBP-CorV est l'un des vaccins inactivés développés par l'Institut des produits biologiques de Wuhan (Sinopharm) et l'Institut des produits biologiques de Pékin. Il a dépassé la phase 3 des essais cliniques (**Fathizadeh et al., 2021**).

➤ Participants

Entre le 29 avril et le 28 juin 2020, 640 participants ont été sélectionnés durant les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 du vaccin inactivé BBIBP-CorV. Le seul critère d'inclusion dans cet essai était l'âge (de 18 à 80 ans). Les critères d'exclusion étaient des antécédents de contamination par le SRAS-CoV durant les 14 jours précédant la vaccination, allergie à tout composant du vaccin, antécédents de troubles mentaux et l'incapacité de suivi du protocole de cette étude (**Fathizadeh et al., 2021**).

➤ Mode et schéma d'administration

Pour la phase clinique 1, Les participants ont été divisés en deux groupes afin de recevoir le vaccin inactivé BBIBP-CorV ou le placebo par voie intramusculaire selon un schéma de deux doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg à 0 et 28 jours d'intervalle. Durant la deuxième phase, les volontaires ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit le vaccin soit placebo suivant un schéma à dose unique de 8 µg au jour 0 pour le premier groupe, et un schéma à deux doses de 4 µg aux jours 0 et 14, 0 et 21, ou 0 et 28 pour les autres groupes (**Fathizadeh et al., 2021**).

➤ Âge

D'après la **figure 24**, qui représente la distribution en pourcentage des participants inclus dans cet essai clinique de phase 1 par tranche d'âge, nous pouvons constater l'égalité des pourcentages des participants âgés de 18 à 59 ans et ceux de 60 ans et plus (50%).

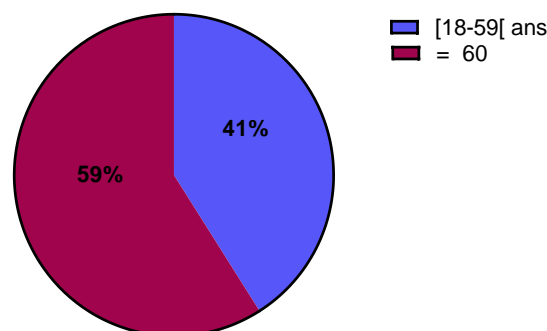


Figure 24: Répartition en pourcentage des tranches d'âge durant la phase clinique 1.

La **figure 25** représente la répartition en pourcentage des participants inscrits dans cette étude clinique de phase 2 par tranche d'âge. Selon les données, On n'observe que les pourcentages des participants âgés de 18 à 29 ans, 30 à 39, 40 à 49 ans et 50 à 59ans sont respectivement de 11%, 31%, 32% et 26%.

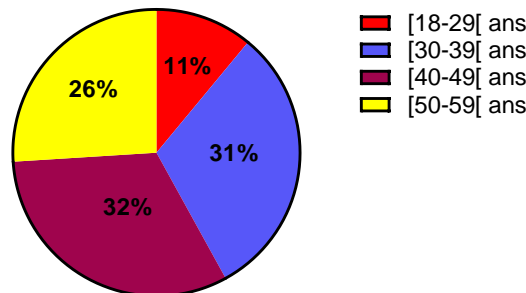


Figure 25: Répartition en pourcentage des tranches d'âge durant la phase clinique 2.

D'après les résultats obtenus à partir des deux **figures 24 et 25**, on peut dire que la vaccination des personnes de différents âges est l'objectif primordial des chercheurs (**Fathizadeh et al., 2021**).

➤ Sexe

La **figure 26** représente la répartition en pourcentage de la population étudiée selon le sexe. À partir des résultats, on constate que la plupart des participants dans cette étude étaient de sexe masculin avec un pourcentage élevé de 52,7% alors que 47,3% étaient de sexe féminin, Ce qui indique que les hommes sont peut-être plus vaccinés que les femmes.

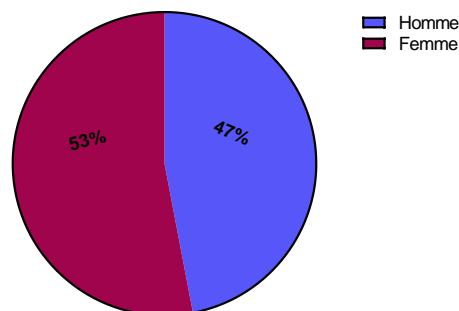


Figure 26: Répartition en pourcentage du sexe pendant la phase clinique 1.

D'après les résultats de la **figure 26**, nous pouvons observer que le pourcentage des femmes est de 55%, tandis que celui des hommes est de 45%. Cela peut signifier que les femmes sont génétiquement plus immunisées que les hommes.

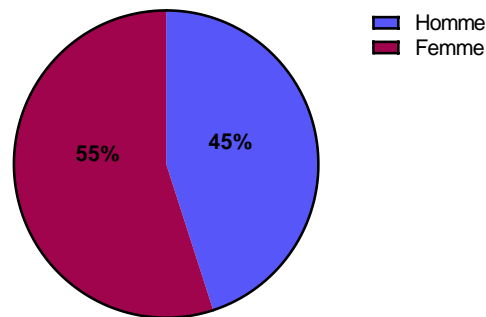


Figure 27: Répartition en pourcentage du sexe pendant la phase clinique 2.

4.2.1.3 Vaccins à vecteur viral

Cinq vaccins vectorisés sont actuellement l'objet des essais cliniques, tous à base des vecteurs adénoviraux (**Tregoning et al., 2020**). Les vaccins vectorisés par des adénovirus sont des stratégies prophylactiques prometteuses contre les infections à covid-19. Ils sont considérés comme des plateformes vaccinales de haute technologie. Ces dernières années, les adénovirus ont été utilisés comme support appropriés dans le domaine des nanotechnologies pour l'administration des gènes (**Ghasemiyeh et al., 2021**). Ces vecteurs sont dépourvus des gènes E1A et E1B qui sont indispensables à la réplication du virus. Le gène d'intérêt est délivré sans se répliquer chez la personne vaccinée (**Tregoning et al., 2020**). Dans ce travail on a 2 vaccins à vecteur viral, le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, aussi dénommé AZD1222 et le vaccin Ad26.COVS.2.S. L'efficacité de ce type de vaccins est relativement élevée, mais pour les personnes atteintes de virus à infection récessive il perd de son efficacité (**Han et al., 2021**).

A. Vaccin à vecteur viral Ad26.COVS.2.S

Il s'agit d'un vaccin à vecteur viral non répliquatif, développé par la société pharmaceutique américaine Johnson&Johnson, il est constitué d'un vecteur adénoviral recombinant de sérotype 26 (Ad26), qui code pour la forme complète et stabilisée de la protéine de spike du SRAS-CoV2, il ne contient ni adjuvant, ni conservateur, ni matière d'origine animale (**Sadoff, Le Gars, et al., 2021**).

➤ Participants

Le recrutement des participants a débuté le 21 septembre 2020, Au total, (n=43783) participants ont reçu soit le vaccin soit le placebo selon le schéma vaccinale de phase 3. Les principaux critères d'inclusions des participants étaient les adultes de 18 ans ou plus de bonne santé ou ceux qui avaient des conditions médicales chroniques stables y compris le virus de

l'immunodéficience humaine (VIH), Les participants dont l'état clinique est stable sous traitement non immunomodulateur (par exemple, thyroïdite auto-immune, maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune telle que la polyarthrite rhumatoïde). les participants exclus en cas d'utilisation chronique ou récurrente de corticostéroïdes systémiques dans les 6 mois précédant l'administration du vaccin à l'étude et pendant l'étude (Sadoff, Gray, *et al.*, 2021).

➤ Mode et schéma d'administration

En une seule injection intramusculaire dans le muscle deltoïde de Ad26.COV2.S (5×10^{10} particules virales) ou placebo, ce vaccin est destiné aux adultes de 18 ans et plus (Sadoff, Gray, *et al.*, 2021).

A. Âge

La **figure 28** représente la répartition en pourcentage des participants inclus dans les recherches sélectionnées en fonction des tranches d'âge. D'après les résultats de la figure 17 on observe qu'il existe une dominance pour les participants inclus dans l'intervalle de 18 à 59 ans avec un pourcentage de 66.5% tandis que le pourcentage des participants de 60ans et plus est de 33.5% cela peut dire que l'âge peut influencer sur l'efficacité du vaccin (Sadoff, Gray, *et al.*, 2021).

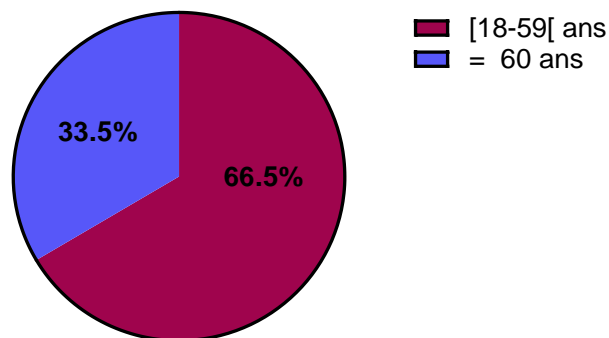


Figure 28: Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage des tranches d'âge.

➤ Sexe

A partir de la **Figure 29** qui représente la distribution des participants inclus dans l'étude en pourcentage en fonction du sexe, On observe que la majorité des participants étaient des hommes avec un pourcentage de 54.9% contre 45.1% des Femmes, cela indique que les femmes sont beaucoup moins susceptibles que les hommes de se faire vacciner contre le coronavirus (Sadoff, Gray, *et al.*, 2021).

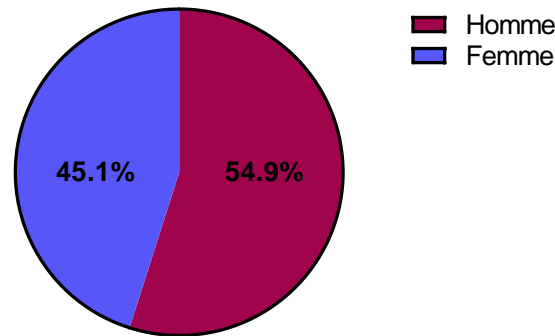


Figure 29: Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du Sexe.

B. Vaccin à vecteur viral ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)

Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) est un vaccin à vecteur viral développé par l'Université d'Oxford (**Voysey et al., 2021**) en utilisant un virus génétiquement modifié non pathologique, mais qui code pour les protéines du coronavirus afin de générer une réponse immunitaire sécurisée (**Mascellino et al., 2021**).

➤ Participants

Entre le 28 août 2020 et le 15 janvier 2021, un total de (n=34 117) participants sélectionnés durant la troisième phase des essais cliniques, dont (n=32 451) des participants répondaient aux critères d'éligibilité pour recevoir le vaccin AZD1222 (21 635 participants) ou un placebo (10 816 participants). Les critères d'inclusion des participants étaient l'état médicalement stable et les personnes présentant un risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2, notamment un risque élevé d'infection symptomatique et grave par le virus (**Mascellino et al., 2021**).

➤ Mode schéma d'administration

Les participants ont reçu deux injections intramusculaires soit du vaccin AZD1222 (5×10¹⁰ particules virales) soit du placebo salin, à 4 semaines d'intervalle, aux jours 1 et 29 (**Mascellino et al., 2021**).

➤ Âge

La **figure 30** représente la répartition en pourcentage des participants impliqués dans cette étude selon la tranche d'âge. Le pourcentage de participants âgés de 18-64 ans est de 77.6%, tandis que le pourcentage de participants de moins de 65 ans est de 22.4%. Ce qui

laisse penser que les progrès scientifiques permettront l'introduction progressive de vaccins mieux tolérés et plus efficaces dans la majorité de la population (Mascellino *et al.*, 2021).

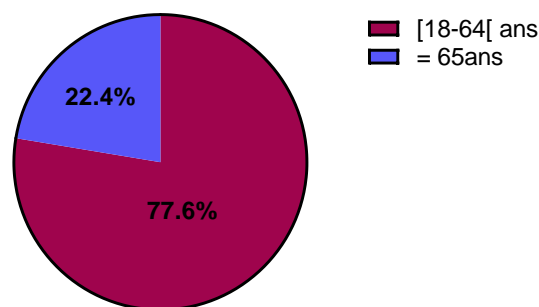


Figure 30: Diagramme circulaire représentant la répartition en pourcentage des tranches d'âge.

➤ Sexe

Selon les résultats obtenus à partir de la **figure 31**, on observe que 55,6% des participants étaient de sexe masculin et 44,4% de sexe féminin. Cela peut signifier que la vaccination est plus accessible pour le sexe masculin que pour le sexe féminin (Mascellino *et al.*, 2021).

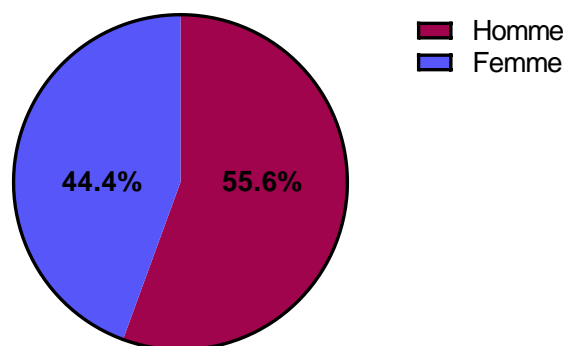


Figure 31: Diagramme circulaire montrant la répartition du sexe en pourcentage.

➤ Race et groupe ethnique

Les résultats de la **figure 32** montrent que les pourcentages raciaux et ethniques sont majoritairement représentatifs de la démographie des États-Unis, dont 79% de Blancs, 8,3% de Noirs ou d'Afro-Américains, 22,3% d'Hispaniques ou de Latino-Américains, 76,2% de non-Hispaniques et 0,5% d'autres races. Cela peut signifier que l'efficacité des vaccins dépend de la race et du groupe ethnique (Mascellino *et al.*, 2021).

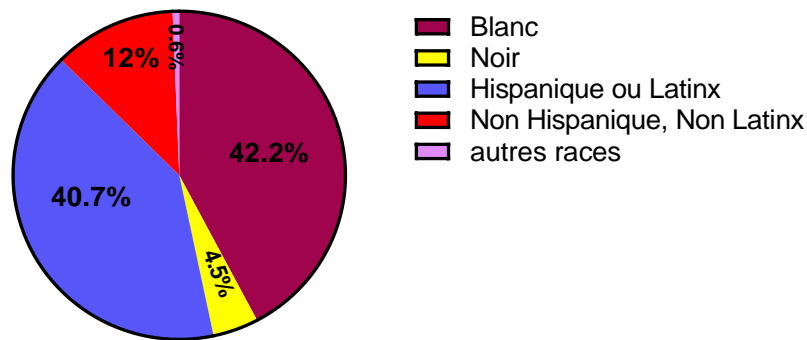


Figure 32: Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage selon la race et le groupe ethnique

4.2.1.4 Vaccins à sous-unités protéiques

Les particules de type viral (VLP) sont un sous-groupe des vaccins protéiques. Elles sont des nanoparticules fabriquées artificiellement ressemblant à des virus (**Tregoning et al., 2020**). Les vaccins à sous-unités sont constitués de protéines recombinantes purifiées et sont reconnus comme étant les vaccins les plus fiables. Dans cette recherche on a seulement le vaccin peptidique NVX-CoV2373 qui peut potentiellement déclencher une immunité à large spectre contre de multiples souches d'un virus à travers la sélection des épitopes conservés. En revanche, ils ont généralement une faible immunogénicité (**Tregoning et al., 2020**). Vu que le rôle primordial de l'immunité cellulaire dans la lutte contre les infections à coronavirus, il est conseillé d'utiliser le vaccin sous-unitaire COVID-19 en combinaison avec d'autres vaccins de plateforme vaccinale (**Han et al., 2021**).

A. Vaccin à sous-unités protéique NVX-CoV2373

➤ Participants

Du 28 septembre au 28 novembre 2020, selon le calendrier de vaccination de la phase 3 dans 33 sites au Royaume-Uni, 15187 participants ont reçu soit le vaccin ou soit le placebo. Les participants admis étaient des hommes et des femmes non enceintes âgés de 18 à 84 ans, en bonne santé ou souffrant de conditions médicales chroniques stables, y compris une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (pour laquelle ils recevaient un traitement antirétroviral hautement actif) et des maladies cardiaques et respiratoires. Par contre les participants qui avaient des antécédents de Covid-19 prouvés, un traitement par

immunosuppresseurs ou un diagnostic d'immunodéficience étaient exclus de l'opération vaccinale (Heath *et al.*, 2021).

➤ **Mode et schéma d'administration**

Les participants reçoivent deux doses intramusculaires de 5- μ g de NVX-CoV2373 administrées à 21 jours d'intervalle (Heath *et al.*, 2021).

➤ **Âge**

La **figure 33** représente la répartition en pourcentage des tranches d'âges des participants admis dans cette étude. A partir des données de la figure 17, nous pouvons observer qu'il y a une nette dominance pour les participants inclus dans l'intervalle de 18 à 64 ans avec un pourcentage de 72.1% alors que le pourcentage des participants de 65 ans et plus est de 27.9% ce qui peut dire que l'efficacité des vaccins diffère en fonction de l'âge des participants (Heath *et al.*, 2021).

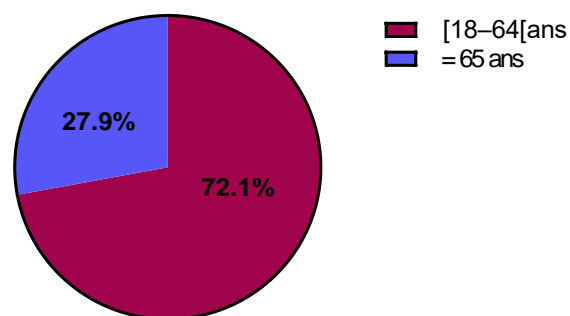


Figure 33: Diagramme circulaire indiquant la distribution en pourcentage des participants par âge.

➤ **Sexe**

Selon la **Figure 34**, qui représente la répartition en pourcentage de la population incluse dans la procédure de vaccination NVX-CoV237 selon le sexe, 51,6% des participants étaient des hommes tandis que 49,4% étaient des femmes. Cela indique que les hommes peuvent être plus touchés par le covid-19 que les femmes (Heath *et al.*, 2021).

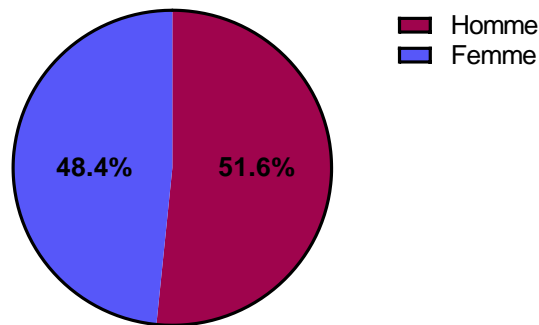


Figure 34: Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du sexe des participants.

➤ Race et groupe ethnique

Selon les résultats obtenus à partir de la **figure 35**, nous constatons que les pourcentages des races et d'ethnies sont le plus souvent représentatifs des données démographiques, notamment : 94.5% Blanc, autre races 0.1%. Cela nous laisse penser que le vaccin est plus efficace chez les participants blancs que chez les autres participants (**Heath et al., 2021**).

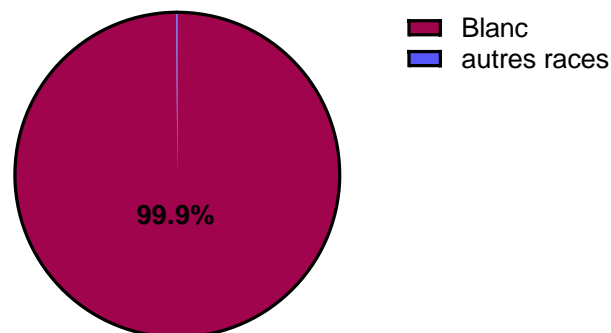


Figure 35: Diagramme circulaire montrant la répartition en pourcentage du groupe ethnique.

Tableau 18: Les caractéristiques démographiques des participants.

Type de vaccins	Vaccins	Âge	Sexe	Race ou groupe ethnique	Dose et schéma d'administration	Intervalle entre les doses	Phases cliniques
Vaccin à ARNm	BNT162b2 (N=43448)	16-55 ans	Homme	Noir ou afro-américain	Deux doses (30-µg) par voie Intramusculaire	21 jours	3
		>55 ans	Femme	Blanc Hispanique ou Latino			
	mRNA-1273 (N=30 420)	18-65 ans	Homme	Noir ou afro-américain Blanc	Deux doses (100 µg) par voie intramusculaire	21 jours	3
		≥65 ans	Femme	Hispanique ou Latino			

Non Hispanique ou non Latino							
Vaccin inactivé	CoronaVac (N=422)	60-64 ans	Homme		Phase1= 3/6µg Phase2=1.5/3 6µgpar voie intramusculaire	28 jours	½
		65-69 ans	Femme	/			
		≥70 ans					
	BBIBP-CorV (N=640)	18-59 ans	Homme		Deuxdoses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg par voie intramusculaire	14/21/28 jours	½
		≥60 ans	Femme	/			
Vaccin à vecteur viral	Ad26.COVS (N=43783)	18-59 ans	Homme	Noir Blanc	Une seule dose (5× 1010) particules virales) par voie intramusculaire	14/28 jours	3
		≥60 ans	Femme	Hispanique ou Latino Non Hispanique ou non Latino			
	AZD1222 (ChAdOx1) (N=34 117)	18-64 ans	Homme	Noir Blanc	Deux doses intramusculaires (5 × 1010 particules virales	1/29 jours	3
		≥65 ans	Femme	Hispanique ou Latino Non Hispanique ou nonLatino			
Vaccin à sous unité protéique	NVX-CoV-2373 (N=15187)	18-64 ans	Homme	Noir Blanc	Deux doses intramusculaires de 5µg	21 jours	3
		≥65 ans	Femme	Hispanique ou Latino Autres races			

4.3 Conservation de vaccins étudiés

Malgré le développement accéléré des vaccins contre la COVID-19 en termes d'efficacité et d'innocuité, l'instabilité et les besoins de stockage à très basse température restent des contraintes majeures (Uddin & Roni, 2021). D'après l'analyse du diagramme circulaire de la **figure 36** on observe que suite à l'instabilité des vaccins, les conditions de stockage n'ont pas été mentionnées par la majorité des recherches étudiées (88.2%), Seulement deux recherches avec un pourcentage de (11.8%) qui ont mentionné les modalités de stockage malgré l'importance de ces données dans cette étude.

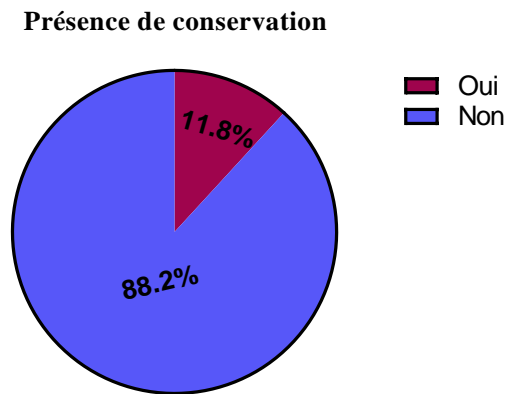


Figure 36: Diagramme circulaire montrant la présence ou l'absence des conditions de la conservation dans les études sélectionnées.

Suite à la sensibilité des vaccins, Ils doivent être conservés dans une gamme de température stricte de +2/+8°C. Si cette gamme de température n'est pas respectée, les vaccins perdent leur efficacité. De même Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière, chaque exposition à des températures supérieures à +8°C expose les vaccins à un effet cumulatif sur le potentiel immunogène.

Tableau 19: Tableau représentant le stockage et la stabilité des vaccins COVID-19 (**Hadj Hassine., 2021; Meo et al., 2021**).

Vaccin	BNT162b 2	mRNA- 1273	CoronaVa c	BBIBP- CorV	Ad26.COVS	AZD1222	NVX- CoV-2373
Développeur	Pfizer and BioNTech	Modern a and NIAD	Sinovac biotech	Sinophar m	Janssen and johnson&johnso n	University of Oxford and AstraZenec a	Novavax And CEPI
Stockage	-80°C à - 60°C	-75°C (longue période) /-25°C (1mois)	2-8 °C	2-8 °C	2-8 °C	2-8 °C	2-8 ° C

3.1 Distribution de vaccins étudiés

Le 18 juin 2021, 185 vaccins COVID-19 étaient en développement préclinique et 102 autres étaient au stade des essais cliniques. Parmi ces derniers, 19 étaient des vaccins à ARNm. Selon les données de la **figure 37** on trouve que la distribution des vaccins de covid-

19 au niveau mondial n'a pas été indiquée par la quasi-totalité des recherches réalisées (94.1%), uniquement 5.9% des recherches ont cité la distribution de ces vaccins. Cela indique que des difficultés surviennent dans le cadre de la distribution des vaccins COVID-19.

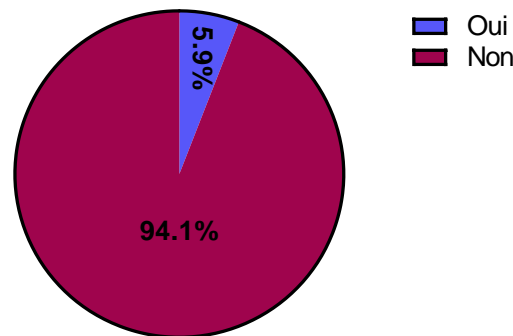


Figure 37: Diagramme circulaire représentant la distribution des vaccins de covid-19.

Le 11 décembre 2020, le vaccin Pfizer-BioNTech BNT162b2 a reçu l'autorisation d'urgence de l'administration des aliments et des médicaments (FDA) et devenu le premier vaccin à ARNm approuvé pour une utilisation chez les êtres humains (**Chaudhary et al., 2021**). Le 18 décembre 2020, le vaccin Moderna mRNA-1273 a été également autorisé aux États-Unis (**Ramachandran et al., 2022**). Le 21 décembre 2020, l'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé la mise sur le marché le vaccin Pfizer-BioNTech BNT162b2 (**Laura, 2020**) pour les personnes âgées de ≥ 16 ans puis élargie le 10 mai 2021 pour ceux âgées de 12 à 15 ans. En date du 23 août 2021, le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-9 a reçu son agrément complet de la FDA américaine et sa commercialisation se fait sous le nom de Comirnaty™. Par contre, Moderna a aussi soumis à la FDA sa demande d'approbation complète du vaccin COVID-19 pour les personnes âgées de plus de 18 ans (**Ramachandran et al., 2022**). Sans aucunes informations de distribution concernant les autres types des vaccins.

5 Evaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité des vaccins étudiés

5.1 Efficacité des vaccins étudiés

D'après la **figure 38** qui représente la présence de l'efficacité vaccinale dans les études analysées, on observe que 52,9% des articles cités mentionnent l'efficacité vaccinale alors que 47,1% ne l'a pas fait malgré son importance. Ceci est dû au nombre minime de participants indispensable à la valorisation de l'efficacité vaccinale.

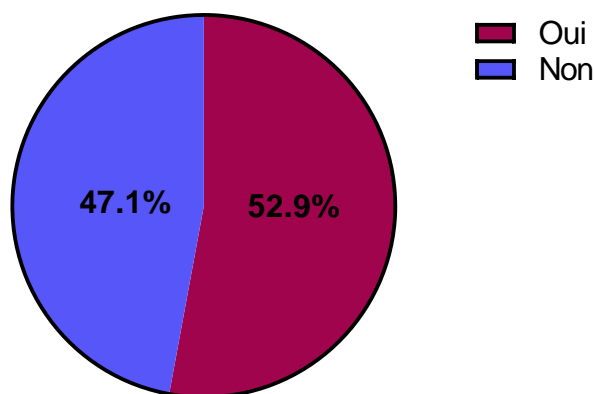


Figure 38: Diagramme circulaire montrant la présence ou l'absence d'efficacité dans les recherches sélectionnées.

5.2 Sécurité des vaccins étudiés

La **figure 39** ci-dessous représente la présence ou l'absence de la sécurité des vaccins dans les études analysées où on constate que 76,5% des études ont traité le sujet de la sécurité par contre 23,5% ne l'ont pas abordé. Les données relatives à l'innocuité sont un élément essentiel de toute demande de soumission réglementaire pour un vaccin COVID-19. Elles sont recueillies à toutes les phases du processus de développement du vaccin.

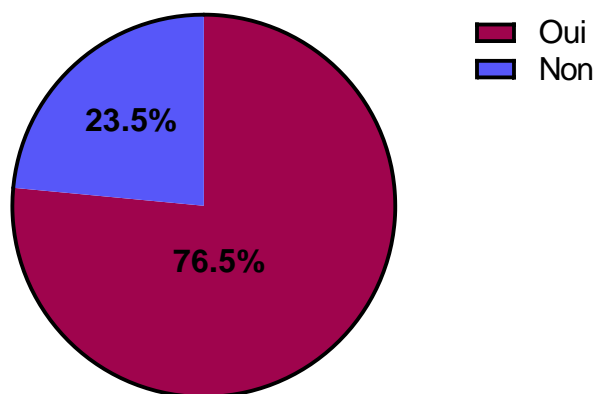


Figure 39: Diagramme circulaire indique la présence ou l'absence de la sécurité dans les études incluses.

5.3 Immunogénicité des vaccins étudiés

La **figure 40**, qui représente la présence de l'immunogénicité du vaccin dans les études sélectionnées montre que seulement 17,6 % de ces études abordent l'immunogénicité, contre 82,4 % qui ne traitent pas ce sujet. Cela est dû au faible nombre d'articles sélectionnés qui ne permet pas d'avoir un aperçu global sur le nombre des études qui ont traité l'immunogénicité.

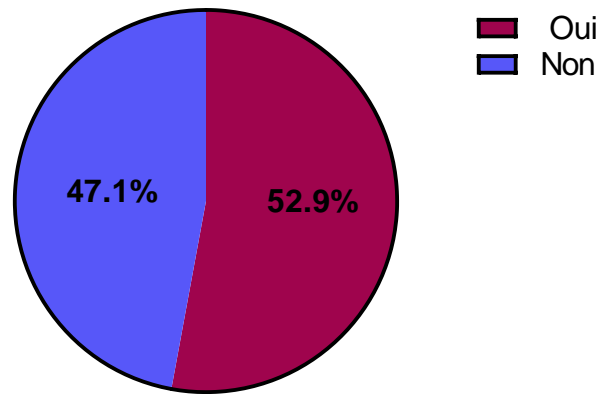


Figure 40: Diagramme circulaire représentant la présence ou l'absence de l'immunogénicité dans les études sélectionnées.

6 Efficacité des vaccins étudiés

6.1 Efficacité des vaccins à ARNm

6.1.1 Vaccin à ARNm BNT162b2

6.1.1.1 Efficacité selon l'âge

La **Figure 41** ci-dessous montre l'efficacité du vaccin BNT162b2 selon les tranches d'âges. Chez les participants de la cohorte âgés de 12 à 15 ans qui ont été évalués et qui ne présentaient aucun signe d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2, aucun cas de Covid-19 n'est survenu 7 jours ou plus après la seconde dose chez les receveurs de BNT162b2 alors que 16 cas ont été observés chez les receveurs du placebo, ce qui correspond à une efficacité vaccinale de 100% (IC 95%, 75,3 à 100). Après 11 jours de la première dose et avant la deuxième dose, 3 cas de Covid-19 ont été rapportés chez les receveurs de BNT162b2, contre 12 cas chez les personnes ayant reçu le placebo (efficacité du vaccin, 75% ; IC 95%, 7,6 à 95,5). Aucun cas de Covid-19 sévère n'a été observé dans cette cohorte d'âge (**Frenck et al., 2021**). En outre, le BNT162B2 a induit une réponse immunitaire élevée chez les adultes, ce qui a permis d'obtenir une efficacité vaccinale de 95,6 % chez les participants aux essais de la deuxième et la troisième phase âgés de 16 à 55 ans, 93,7 %, 94,7 %, 100 % respectivement pour les participants âgés de >55, ≥65 et ≥75 ans. Le vaccin BNT162B2 assure donc une protection précoce après une seule dose rapportée dans les essais cliniques, il présente des implications importantes en santé publique pour le contrôle des pandémies.

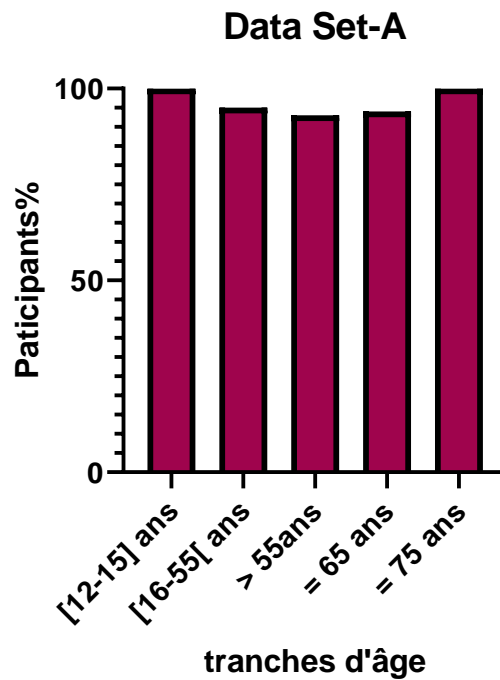


Figure 41: Histogramme représentant l'efficacité par tranches d'âge des participants.

6.1.1.2 Efficacité selon la race

D'après les résultats de la **figure 42**, nous constatons que la race noire ou afro-américaine présentait l'efficacité absolue de 100%, suivie par les races non hispanique/non latino, blanche et hispanique/latino avec des pourcentages successifs de 95,4%, 95,2% et 94,4%. Ces pourcentages d'efficacité correspondent à une efficacité élevée du vaccin. Ces résultats révèlent que l'efficacité du vaccin diffère suivant la race et le groupe ethnique.

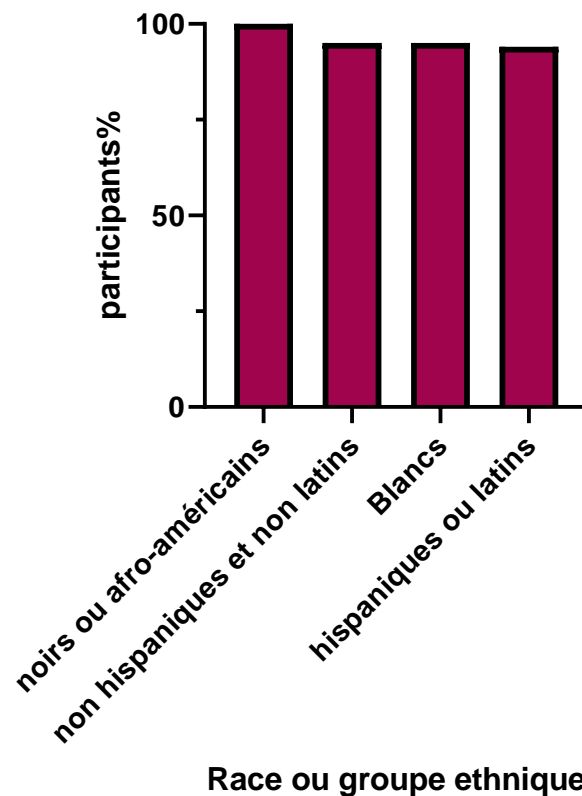


Figure 42: Histogramme représentant l'efficacité par race et groupe ethnique des participants.

6.1.1.3 Efficacité selon le sexe

D'après la **figure 43**, qui représente l'efficacité du vaccin BNT162B2 en fonction du sexe, des taux d'efficacité presque similaires ont été observés chez les hommes (96,4 %) et les femmes (93,7 %) dans l'essai randomisé de phase 3. Cela nous indique que le vaccin est efficace et que le sexe n'a aucun effet sur l'efficacité vaccinale.

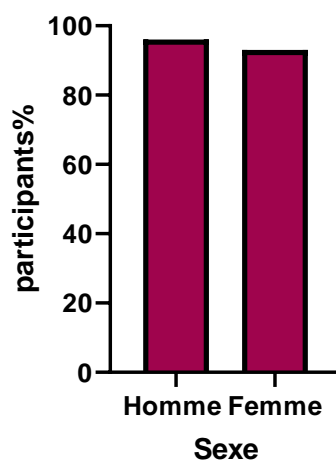


Figure 43: Histogramme représentant l'efficacité par sexe des participants.

6.1.1.4 Efficacité selon les formes symptomatiques et asymptomatiques

Parmi les 36 523 participants qui n'avaient aucun signe d'infection existante ou antérieure par le SRAS-CoV-2, huit cas de Covid-19 survenus au moins sept jours après la deuxième dose de vaccin ont été observés chez les receveurs du vaccin ainsi que 162 cas chez les sujets ayant reçu le placebo. Cette répartition des cas correspond à une efficacité vaccinale dont le pourcentage est de 95,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 90,3 à 97,6).

Chez les participants ayant des signes ou non d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, neuf cas de Covid-19 ont été observés chez les personnes ayant reçu le vaccin au moins 7 jours après la deuxième dose pour 169 ayant reçu le placebo, ce qui correspond à une efficacité du vaccin de 94,6 % (IC à 95 %, 89,9 à 97,3). Des analyses supplémentaires ont montré que l'efficacité du vaccin dans les sous-groupes déterminés par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'obésité et la présence d'une affection coexistante était généralement compatible avec celle qui a été observée dans la population générale. L'efficacité du vaccin chez les participants souffrant d'hypertension a été analysée séparément mais était conforme aux autres analyses effectuées sur les sous-groupes (efficacité du vaccin, 94,6 % ; IC 95 %, 68,7 à 99,9 ; mélange de cas : BNT162b2, 2 cas ; placebo, 44 cas) .

Une seule dose du vaccin BNT162b2 a une efficacité d'environ 60-70% dans la prévention des maladies symptomatiques pour les adultes âgés de plus de 70 ans, par contre deux doses ont une efficacité d'environ 85-90%. L'efficacité vaccinale contre les infections asymptomatiques par le SRAS-COV-2 était de 79% après la première dose et 90% après la deuxième dose (**Sadarangani et al., 2021**).

La vaccination avec une seule dose du vaccin BNT162b2 contre COVID-19 a été liée à une baisse significative du nombre de cas symptomatiques positifs pour le SRAS-CoV-2 chez les sujets âgés avec une protection encore plus grande contre les maladies graves. Une deuxième dose de BNT162b2 assure une protection supplémentaire contre la maladie symptomatique (**Bernal et al., 2021**).

6.1.2 Vaccin à ARNm RNA-1273

6.1.2.1 Efficacité selon l'âge

L'efficacité du vaccin RNA-1273 dans la prévention de la Covid-19 dans les différents groupes d'âge de la population étudiée du protocole était fondée sur des évaluations arbitrées commençant 14 jours après la deuxième injection. Les résultats de la **figure 44** montrent que

l'efficacité chez les participants âgés de 18 à moins de 65 ans (95,6% (90,6-97,9) était plus élevée que chez les participants âgés de 65 ans et plus (86,4% (61,4-95,2)).

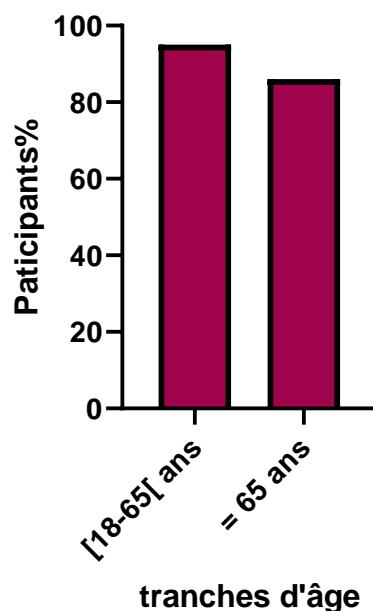


Figure 44: Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin RNA-1273 par tranche d'âge.

Les données de l'essai de phase clinique 3 ont démontré que l'efficacité du RNA-1273 s'est maintenue de manière cohérente dans toutes les tranches d'âge, y compris chez les patients atteints de pathologies graves (**Baden et al., 2021**). Le profil bénéfice-risque global du mRNA-1273 est favorable chez les adolescents. Les analyses d'efficacité constituaient des objectifs secondaires de l'essai, du fait que la maladie de Covid-19 était plus bénigne et que l'incidence de la maladie était plus faible chez les adolescents que chez les adultes lors de l'essai de phase 3. Les cas documentés de Covid-19 sont trop faibles pour permettre une évaluation fiable de l'efficacité du vaccin (**Ali et al., 2021**). En termes d'efficacité, les vaccins à base d'ARN occupent la première place, avec un taux qui dépasse 94 %, grâce à leur forte immunogénicité et à la présentation efficace des antigènes du SRAS-CoV-2 au système immunitaire (**Cai et al., 2021**).

6.1.2.2 Efficacité selon le sexe

Suivant les données de la **figure 45**, on a constaté que l'efficacité du vaccin RNA-1273 chez les participants masculins et féminins était respectivement 95,4% (87,4-98,3) et 93,1% (85,2-96,8). En revanche, une autre étude a indiqué que l'efficacité du vaccin chez les individus de sexe masculin et féminin était respectivement de 92,5 % (89,1-94,8) et 93,8 %

(90,7-95,9)(El Sahly *et al.*, 2021). Les résultats obtenus montrent que les estimations de l'efficacité vaccinale étaient similaires suivant le sexe. Il faut dire que le sexe des participants était sans incidence sur l'efficacité du vaccin (Baden *et al.*, 2021).

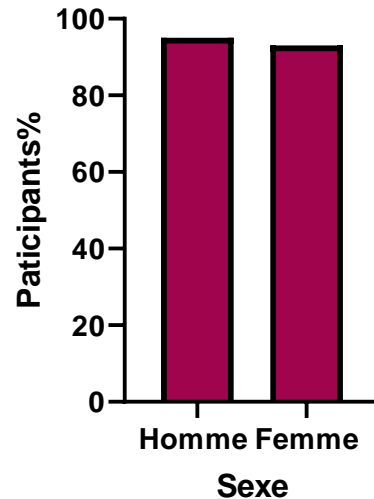


Figure 45: Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin mRNA-1273selon le sexe.

6.1.2.3 Efficacité selon la race et le groupe ethnique

Suite aux résultats de la **figure 46**, on a trouvé que l'efficacité du vaccin RNA-1273 chez les participants blancs (non hispaniques) et les autres communautés (toutes les autres, à l'exclusion de celles dont la race et l'ethnicité ont été déclarées comme inconnues, non déclarées ou inexistantes lors du dépistage) a été respectivement de 93,2% (87,1-96,4) et 97,5% (82,2-99,7).Les données montrent que la race des participants a un effet négligeable sur l'efficacité de ce type de vaccin. Nous pouvons conclure que l'efficacité de ce vaccin ne dépend pas des caractéristiques raciales ou ethniques des individus (Baden *et al.*, 2021).

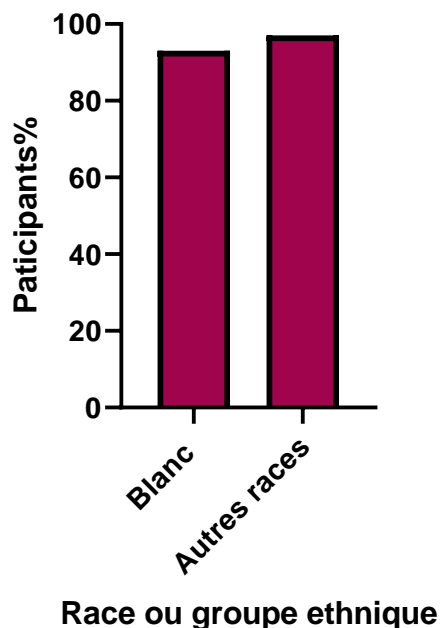


Figure 46: Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin RNA-1273 selon la race et le groupe ethnique.

6.1.2.4 Efficacité selon les formes symptomatiques et asymptomatiques

Après le premier jour et jusqu'au 25 novembre 2020, 269 cas de Covid-19 ont été identifiés au total, avec une incidence de 79,7 cas pour 1000 personnes-années (intervalle de confiance [IC] à 95%, 70,5 à 89,9). Pour l'analyse primaire, 196 cas de Covid-19 ont été diagnostiqués : 11 cas dans le groupe vacciné (3,3 pour 1000 personnes-années ; IC à 95%, 1,7 à 6,0) et 185 cas dans le groupe (56,5 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 %, 48,7 à 65,3), ce qui montre une efficacité du vaccin mRNA-1273 de 94,1 % (IC à 95 %, 89,3 à 98,9) en ce qui concerne la prévention de l'infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 y compris les cas sévères, en comparaison avec le placebo. Les résultats sont similaires pour les principales analyses secondaires, dont l'évaluation commençant 14 jours suivant la première dose (225 cas avec le placebo, contre 11 avec le mRNA-1273), ce qui montre une efficacité du vaccin de 95,2 % [IC 95 %, 91,2 à 97,4]), ainsi que l'évaluation incluant les participants séropositifs au départ pour le SRAS-CoV-2 dans l'analyse per protocole (**Baden et al., 2021**).

L'efficacité du vaccin pour la prévention des infections asymptomatiques par le SRAS-CoV-2 était de 63,0 % (IC à 95 %, 56,6 à 68,5)(**El Sahly et al., 2021**). L'essai COVE a démontré l'efficacité du vaccin mRNA-1273 à court terme dans la prévention des symptômes du SRAS-CoV-2 chez une population adulte diversifiée. Il faut noter que tous les cas sévères de Covid-19 appartenaient au groupe placebo, ce qui laisse présumer que

l'ARNm1273 est susceptible d'avoir une incidence sur la prévention de la maladie grave, qui est la principale cause de décès.

Le résultat de réduction du nombre de cas d'infection symptomatique du SRAS-CoV-2 après une seule dose de mRNA-1273 est un signe encourageant. Le degré d'efficacité du vaccin ARNm-1273 relativement à la prévention de l'infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 est plus important que l'efficacité observée pour les vaccins contre les virus respiratoires, tels que les vaccins antigrippaux inactivés contre les infections symptomatiques et virologiquement confirmée chez l'adulte, dont les études ont montré une efficacité globale de 59 % (**Baden *et al.*, 2021**). De plus, le vaccin a conféré une protection significative contre les infections asymptomatiques, avec cependant une efficacité vaccinale moindre que celle de l'infection symptomatique. L'efficacité du vaccin ARNm-1273 ne perdait pas de sa valeur jusqu'à 4 mois après l'administration du vaccin (**El Sahly *et al.*, 2021**).

6.2 Efficacité des vaccins à vecteur viral

6.2.1 Vaccin à vecteur viral Ad26. COV2.S

6.2.1.1 Efficacité selon l'âge

Le taux d'efficacité contre l'apparition de la maladie au moins 28 jours après la prise du vaccin était similaire dans tous les groupes d'âge ; 18-59ans (66.1%), ≥ 60 ans (66.2%) (**figure 47**), tandis que le taux d'efficacité contre l'apparition de la maladie 14 jours après la vaccination était plus élevé chez les volontaires les plus âgés (76.3%) que chez les volontaires les plus jeunes (63.7%). Cette divergence est sans doute due à des différences dans la durée du suivi ou à des tailles d'échantillon dans les sous-groupes.

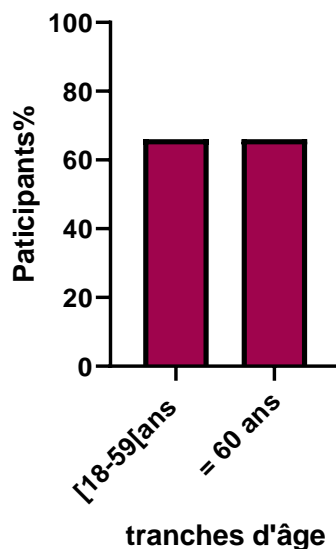


Figure 47: Histogramme représentant le pourcentage d'efficacité du vaccin Ad26. COV2.S par tranche d'âge.

6.2.1.2 Efficacité selon le sexe

Aucune différence significative dans l'efficacité du vaccin 'a été observée dans les sous-groupes définis en fonction du sexe.

6.2.1.3 Efficacité selon la race ou le groupe ethnique

On n'a observé aucune divergence significative dans l'efficacité du vaccin dans les sous-groupes définis par la race ou le groupe ethnique.

6.2.1.4 Efficacité selon les formes symptomatiques et asymptomatiques

Au sein de la population à risque selon le protocole, 468 cas de Covid-19 symptomatiques confirmés survenus au moins 14 jours après la vaccination ont été observés, dont 464 étaient modérés à sévères (116 cas dans le groupe vacciné contre 348 dans le groupe placebo), ce qui indique une efficacité du vaccin de 66,9% (intervalle de confiance [IC] ajusté à 95%, 59,0 à 73,4).

Concernant le critère principal d'évaluation de l'apparition de la maladie au moins 28 jours après l'administration, 66 cas de Covid-19 modéré à sévère ont été constatés dans le groupe vacciné et 193 cas dans le groupe placebo, ce qui indique une efficacité du vaccin de 66,1% (IC ajusté à 95%, 55,0 à 74,8). La fréquence cumulée de la première apparition de Covid-19 modérée à sévère a différé entre les deux groupes de l'essai à environ 14 jours après la prise du vaccin ou du placebo, indiquant un début de protection précoce avec le vaccin.

Un nombre moins important de cas a été observé dans le groupe vacciné après le 14^e jour, tandis que les cas ont continué à s'accumuler dans le groupe placebo. Cela a conduit à une augmentation de l'efficacité du vaccin au fil du temps. L'efficacité comparée aux estimations incluait les cas survenant le jour suivant l'administration ou après, alors que l'immunité était en cours de construction. Pour la Covid-19 sévère-critique, l'efficacité du vaccin était de 76,7 % (IC 95 % ajusté, 54,6 à 89,1) contre la maladie survenant au moins 14 jours après la vaccination et de 85,4 % (IC 95 % ajusté, 54,2 à 96,9) contre la maladie survenant au moins 28 jours après la vaccination.

L'efficacité du vaccin progressait avec la durée du suivi et atteignait 92,4 % après les 42 jours. Un nombre total de 18 infections asymptomatiques a été identifié au sein du groupe vacciné et 50 dans le groupe placebo (efficacité du vaccin, 65,5% ; IC 95%, 39,9 à 81,1). L'efficacité du vaccin Covid-19 qui impliquait une intervention médicale était comprise entre 75,0 % et 100,0 %. Deux cas de Covid-19 ayant fait leur apparition au moins 14 jours après l'administration dans le groupe Ad26.COVS et 29 cas de ce type dans le groupe placebo ont entraîné une hospitalisation (efficacité du vaccin, 93,1% ; IC à 95%, 72,7 à 99,2).

Aucune hospitalisation n'est survenue pour les cas survenant au moins 28 jours après la vaccination, contre 16 hospitalisations dans le groupe placebo (efficacité du vaccin, 100 % ; IC à 95 %, 89,1) dans le cas de la maladie survenant au moins 14 jours après l'administration et 85,4 % (IC à 95 % ajusté, 54,2 à 96,9) dans le cas de la maladie survenant au moins 28 jours suivant l'administration.

6.2.2 Vaccin à vecteur viral AZD1222(Falsey *et al.*, 2021)

6.2.2.1 Efficacité selon l'âge

Les résultats de la **figure 48** indiquent que l'efficacité chez les participants âgés entre 18 et 64 ans 72,8% (63,4-79,9) était moindre que chez les participants âgés de plus de 65 ans 83,5% (54,2-94,1). Les résultats de cette étude suggèrent que le vaccin AZD1222 est probablement efficace et sûr dans toutes les tranches d'âge y compris chez les adultes de plus de 65 ans.

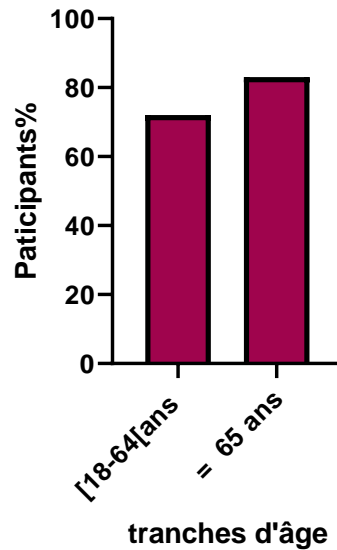


Figure 48: Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin AZD1222 par tranche d'âge.

6.2.2.2 Efficacité selon le sexe

Selon les données de la **figure 49**, l'efficacité du vaccin AZD1222 chez les participants de sexe masculin et féminin était respectivement de 77,2% (66,9-84,3) et 68,2% (50,0-79,7). Ces résultats révèlent que l'efficacité du vaccin varie selon le sexe.

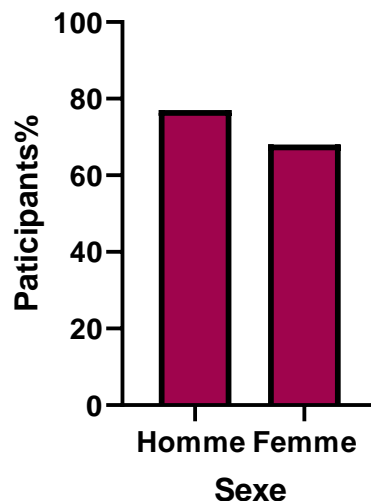


Figure 49: Histogramme représentant l'efficacité par sexe des participants.

6.2.2.3 Efficacité selon la race et le groupe ethnique

Suite aux résultats de la **figure 50**, on a trouvé que l'efficacité du vaccin RNA-1273 chez les participants noirs ou afro-américains était 91,8% (63,4-98,2), blancs 73,1% (62,8-

80.5), non hispanique ou non latino-américain 79.0% (70.1-85.3) et hispanique ou latino-américain 57.5 % (28.2-74.8). On peut conclure que l'efficacité de ce vaccin varie suivant le profil racial ou ethnique des individus.

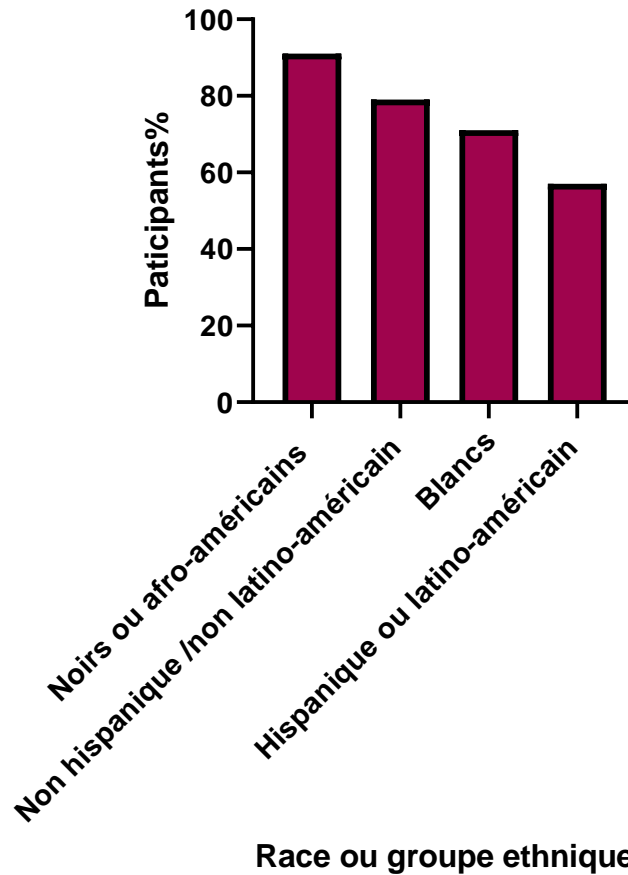


Figure 50: Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin AZD1222 selon la race et le groupe ethnique

6.2.2.4 Efficacité selon les formes symptomatiques et asymptomatiques

Chez une population diversifiée d'adultes comprenant plus de 32 000 participants, une efficacité globale de 74 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 65,3 à 80,5) de deux doses d'AZD1222 administrées à quatre semaines d'intervalle a été constatée pour la prévention des infections symptomatiques 15 jours ou plus après la seconde dose.

Le 9 septembre 2020, l'essai a été suspendu en raison d'un événement de myélite transitoire rapporté dans une autre étude clinique AZD1222. Après avoir examiné l'événement et les données de sécurité disponibles, l'administration des aliments et des médicaments a levé l'attente clinique le 23 octobre 2020 et le procès a repris le 28 octobre 2020. Au total, 775

participants (2,4 %) de la population de l'analyse de sécurité ont été concernés par l'arrêt clinique et ont reçu leur deuxième dose en dehors de la fenêtre de 28 jours prévue.

L'efficacité du vaccin chez ce sous-groupe de participants ayant reçu leur deuxième dose était conforme à celle du groupe global (78,1 % ; IC 95 %, 49,2 à 90,6). L'efficacité vaccinale estimée était importante contre les affections symptomatiques chez les participants âgés de 18 à 64 ans (72,8 % ; IC à 95 %, 63,4 à 79,9) et chez les participants âgés de plus de 65 ans (83,5 % ; IC à 95 %, 54,2 à 94,1).

En Chili, quatre cas de maladie symptomatique ont été recensés parmi les 1 360 participants du groupe AZD1222, tandis que deux cas ont été recensés parmi les 672 participants du groupe placebo. En Pérou, 11 cas parmi 867 participants dans le groupe AZD1222 et 9 cas parmi 435 participants du groupe placebo ont été observés.

L'efficacité vaccinale estimée contre les Covid-19 symptomatiques sans tenir compte de l'existence d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (un critère de jugement secondaire) était de 73,7 % (IC à 95 %, 65,1 à 80,1 ; $P < 0,001$). Selon les estimations, l'efficacité du vaccin contre les hospitalisations liées au Covid-19 (un critère exploratoire) était de 94,2% (IC 95%, 53,3 à 99,3). En outre, les participants ayant reçu l'AZD1222 ne présentaient aucun cas de Covid-19 symptomatique sévère ou critique que ceux ayant reçu le placebo. Les données montrent que l'AZD1222 est un vaccin efficace et sûr qui prévient les infections symptomatiques et sévères dues au Covid-19 dans diverses populations d'adultes.

6.3 Efficacité du vaccin à sous unité protéique

6.3.1 Vaccin à sous unité protéique NVX-CoV2373(Heath *et al.*, 2021)

6.3.1.1 Efficacité selon l'âge

À partir des résultats de la **figure 51**, nous constatons que l'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 chez les participants âgés de 18 à 65 ans est similaire à celle des participants âgés de plus de 65 ans 89,8% respectivement (79,7-95,5) et 88,9% (20,2-99,7). Les données issues de l'essai clinique de phase 3 démontrent que l'efficacité de ce vaccin a été constamment maintenue chez tous les groupes d'âge.

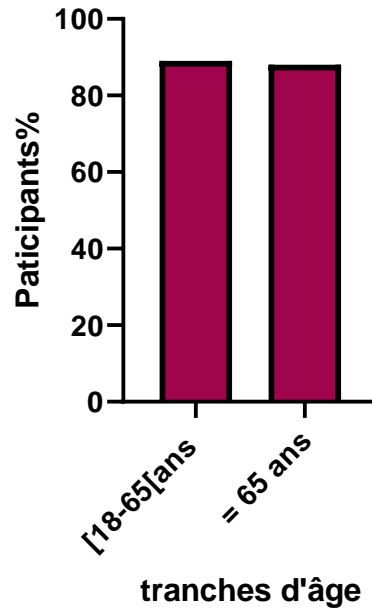


Figure 51: Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 par tranche d'âge.

6.3.1.2 Efficacité selon le sexe

Aucune information concernant l'efficacité du vaccin selon le sexe n'a été rapportée.

6.3.1.3 Efficacité selon la race

À la suite des résultats de la **figure 52**, on a constaté que l'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 était plus élevée chez les participants blancs 90,7% (80,8-96,1) que chez les autres communautés 75,7% (-21,6-97,5). Ces données révèlent que le profil racial des participants a une influence sur l'efficacité de ce type du vaccin.

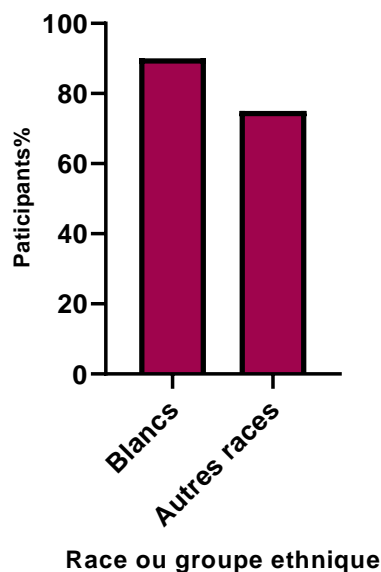


Figure 52: Histogramme montrant le pourcentage d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 selon la race et le groupe ethnique.

6.3.1.4 Efficacité selon les formes symptomatiques et asymptomatiques

Chez les 14 039 participants de la population d'efficacité per-protocole, une infection légère, modérée ou sévère, confirmée virologiquement et symptomatique, survenue au moins 7 jours après la seconde dose, a été observée chez 10 personnes ayant reçu le vaccin (6,53 pour 1000 personnes-années ; intervalle de confiance [IC] à 95%, 3,32 à 12,85) et chez 96 personnes ayant reçu le placebo (63,43 pour 1000 personnes-années ; IC à 95%, 45,19 à 89,03), indiquant ainsi que le vaccin était efficace à 89,7% (IC à 95%, 80,2 à 94,6).

Dix cas de Covid-19 légers, modérés ou sévères (1 du groupe vacciné et 9 du groupe placebo) ont été rapportés chez des participants âgés de plus de 65 ans. Un cas sévère de Covid-19 est survenu chez 5 participants appartenant au groupe placebo. Ces 5 patients ont répondu aux critères supplémentaires concernant les signes vitaux anormaux. Aucun cas d'hospitalisation ou de décès dû à la maladie de Covid-19 n'est survenu chez les personnes vaccinées durant l'analyse d'efficacité per-protocole. Chez les participants âgés de plus de 65 ans, l'efficacité globale du vaccin était de 88,9 % (IC à 95 %, 12,8 à 98,6).

L'efficacité chez la totalité des participants à partir de 14 jours suivant la première dose était de 83,4 % (IC à 95 %, 73,6 à 89,5). Selon l'étude, un schéma de deux doses du vaccin NVX-CoV2373 administrées à 21 jours d'intervalle a montré qu'il était sûr et efficace à 89,7 % contre les cas symptomatiques de Covid-19. En outre, bien que cet essai n'ait pas été conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin après une dose unique le NVX-CoV2373 a fourni des

niveaux de protection après la première dose dans une gamme semblable à celui des autres vaccins Covid-19.

Après avoir étudié les résultats d'efficacité des vaccins COVID-19, le vaccin BNT162b2 à ARNm développé par Pfizer-BioNTech (USA, Allemagne) a prouvé être celui qui est le plus efficace à 95,0% (90,0-97,9) vis-à-vis les infections symptomatiques du SRAS-CoV-2 par rapport à d'autres vaccins (mRNA-1273, Ad26.COV2.S, AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19), NVX-CoV2373). Cet essai clinique de phase 3 a montré que le vaccin BNT162b2 a une efficacité comparable suite à l'administration de deux doses de 30 µg, sans égard à l'âge, au sexe, à l'origine ethnique ou aux troubles médicaux. Ce vaccin apporte des avantages notables dans tous les groupes d'âge en termes de réduction de cas d'hospitalisation et de décès dus au COVID-19.

Tableau 17: Efficacité vaccinale du BNT162b2 et par sous-groupe chez les participants sans preuve d'infection avant 7 jours après la dose 2.

Code	V8
Type de vaccin	Vaccin à ARNm
Vaccin	Efficacité du vaccin BNT162b2 (%) (IC 95 %)
Âge	
16-55 ans	95.6 (89.4–98.6)
>55 ans	93.7 (80.6–98.8)
≥65 ans	94.7 (66.7–99.9)
≥75	100.0 (–13.1–100.0)
Sexe	
Homme	96.4 (88.9–99.3)
Femme	93.7 (84.7–98.0)
Race ou groupe ethnique	
Blanc	95.2 (89.8–98.1)
Noir ou afro-américain	100.0 (31.2–100.0)
Hispanique ou Latin	94.4 (82.7–98.9)
Non hispaniques/ Non latin	95.4 (88.9–98.5)
Tous les autres	89.3 (22.6–99.8)
Total {formes symptomatiques}	95.0 (90.0–97.9)
Formes asymptomatiques	/

Tableau 18: Efficacité vaccinale du mRNA-1273 pour la prévention du Covid-19 dans divers sous-groupes.

Code	V7
Type de vaccin	Vaccin à ARNm
Vaccin	Efficacité du vaccin mRNA-1273 (%) (IC 95 %)
Âge	
≥18 to <65 ans	95.6 (90.6–97.9)
≥65 ans	86.4 (61.4–95.2)
Sexe	
Homme	95.4 (87.4–98.3)
Femme	93.1 (85.2–96.8)
Race ou groupe ethnique	
Blanc	93.2 (87.1–96.4)
Tous les autres	97.5 (82.2–99.7)
Total	94,1 % (IC à 95 %, 89,3 à 65,3)
{ formes symptomatiques }	
Formes asymptomatiques	63,0 % (IC à 95 %, 56,6 à 68,5)

Tableau 19: Efficacité du vaccin Ad26.COV2.S après un minimum de 14 jours et 28 jours suivant une dose unique.

Code	V6	
Type de vaccin	Vaccin à vecteur viral	
Vaccin	Efficacité du vaccin Ad26.COV2.S (%) (IC 95 %)	
Variable	≥14 après l'administration	≥28 jours après l'administration
Modérée à sévère Covid-19	66.9 (59.0-73.4)	66.1 (55.0-74.8)
Âge		
18–59 ans	63.7 (53.9-71.6)	66.1 (53.3-75.8)
≥60 ans	76.3 (61.6-86.0)	66.2 (36.7-83.0)
Symptomatique Covid-19 de toute gravité	66.9 (59.1-73.4)	66.5 (55.5-75.1)
Modéré	64.8 (55.8-72.2)	62.0 (48.7-72.2)
	76.7 (54.6-89.1)	85.4 (54.2-96.9)
Sévère-critique		
Symptomatique ajusté à la gravité Covid-19	68.1 (60.3-74.3)	69.0 (56.7-77.6)
Âge		
18–59 ans	65.8 (56.2-73.1)	69.3 (57.4-77.7)

≥60 ans	74.5 (57.9-84.3)	67.9 (38.2-82.8)
Formes asymptomatiques	65,5 (39,9-81,1)	

Tableau 20: Efficacité vaccinale de l'AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) ≥15 jours après la deuxième dose (population d'analyse entièrement vaccinée).

Code	V9
Type de vaccin	Vaccin à vecteur viral
Vaccin	Efficacité du vaccin AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) (%) (IC 95 %)
Âge	
≥18 to <65 ans	72.8 (63.4-79.9)
≥65 ans	83.5 (54.2-94.1)
Sexe	
Homme	77.2 (66.9-84.3)
Femme	68.2 (50.0-79.7)
Race ou groupe ethnique	
Noir	91.8 (63.4-98.2)
Blanc	73.1 (62.8-80.5)
Indien d'Amérique ou d'Alaska	50.1 (-25.7-80.2)
Hispanique ou latin	57.5 (28.2-74.8)
Non hispanique/ Non latin	79.0 (70.1 to 85.3)
Tous les autres	81.6 (41.2-94.2)
Total	74.0 (65.3-80.5)
{formes symptomatiques}	
Formes asymptomatiques	/
Covid-19 symptomatique indépendamment de la preuve d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2	73.7 (65.1-80.1)
Hospitalisations liées au Covid-19	94.2 (53.3-99.3)

Tableau 21: Efficacité vaccinale du NVX-CoV2373 dans différents sous-groupes.

Code	V5
Type de vaccin	Vaccin à sous unité protéique
Vaccin	Efficacité du vaccin NVX-CoV2373 (%) (IC 95 %)
Population sous traitement	70.4 (58.3-79.1)
Âge	
18-<65ans	89.8 (79.7-95.5)
≥65- 84ans	88.9 (20.2-99.7)

Race ou groupe ethnique	
Blanc	90.7 (80.8-96.1)
Tous les autres	75.7 (-21.6-97.5)
Total	89.7 (80.2-94.6)
{formes symptomatiques}	
Formes asymptomatiques	/
Maladie co-existante	
Oui	90.9 (70.4-97.2)
Non	89.1 (76.2-95.0)

7 Sécurité de vaccins étudiés

7.1 Sécurité de vaccins à ARNm

7.1.1 Vaccin à ARNm BNT162b2(Polack *et al.*, 2020)

7.1.1.1 Evènements locaux

D'après les résultats obtenus à partir de (**Figure 53**), on constate que globalement, les receveurs de BNT162b2 (30µg) ont signalé plus de réactions locales que les receveurs de placebo. Dans toutes les tranches d'âge, seulement 1 % des participants ont souffert de douleurs intenses, la douleur a été signalée moins fréquemment chez les participants de plus de 55 ans (71% ont signalé une douleur après la première dose ; 66% après la deuxième dose), que chez les participants plus jeunes (83% après la première dose ; 78% après la deuxième dose).

Un pourcentage significativement plus faible de participants a signalé une rougeur ou un gonflement au site d'injection. La proportion de participants ayant signalé des réactions locales n'a pas augmenté après la deuxième dose, et aucun participant n'a signalé de réaction locale de grade 4. Un très faible pourcentage de participants a signalé une rougeur ou un gonflement au site d'injection. Généralement, les réactions locales sont le plus souvent légères à modérées et elles disparaissent en 1 à 2 jours

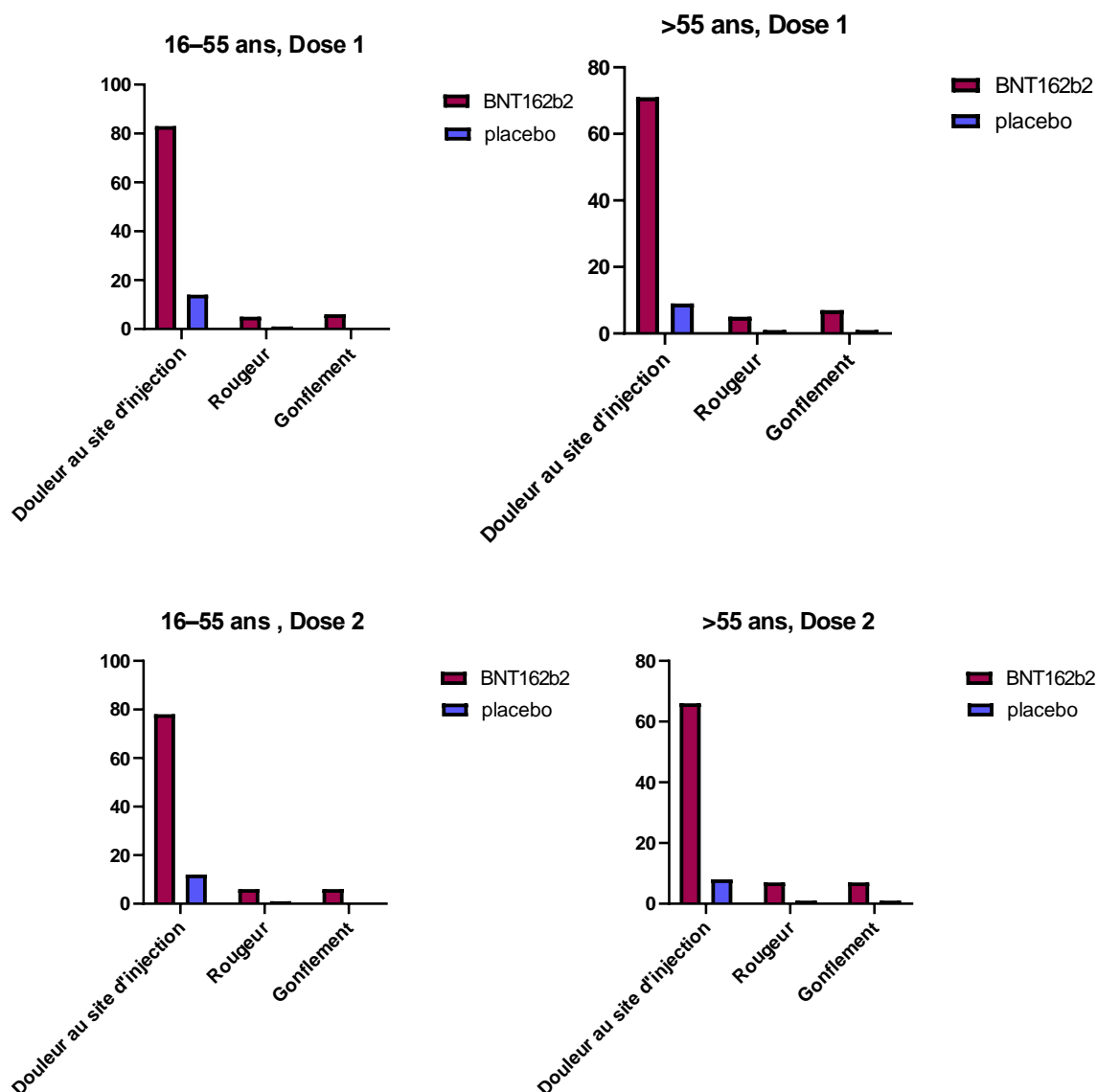


Figure 53: Histogramme montrant les réactions locales signalées dans les 7 jours suivant l'injection de BNT162b2 ou de placebo, par groupe d'âge et par dose administrée.

7.1.1.2 Evènements systémiques

D'après les résultats illustrés dans la (Figure 54) les événements systémiques des receveurs de BNT162b2 (30µg) ont été signalés plus fréquemment par les jeunes vaccinés (16-55 ans) que par les vaccinés plus âgés (>55 ans) dans le sous-groupe de réactogénicité et plus fréquemment après la dose 2 qu'après la dose 1.

Les événements systémiques les plus fréquemment signalés étaient la fatigue et les céphalées (59 % et 52 %, respectivement, après la dose 2 chez les jeunes vaccinés ; 51 % et 39 % chez les personnes plus âgées), bien que la fatigue et les céphalées aient également été

signalées par de nombreux sujets sous placebo (23 % et 24 %, respectivement, après la dose 2 chez les jeunes vaccinés ; 17 % et 14 % chez les personnes plus âgées).

L'incidence de tout événement systémique grave après la première dose était de 0,9 % ou moins. Des événements systémiques graves ont été signalés chez moins de 2 % des vaccinés après les deux doses, à l'exception de la fatigue (chez 3,8 %) et des céphalées (chez 2,0 %) après la deuxième dose.

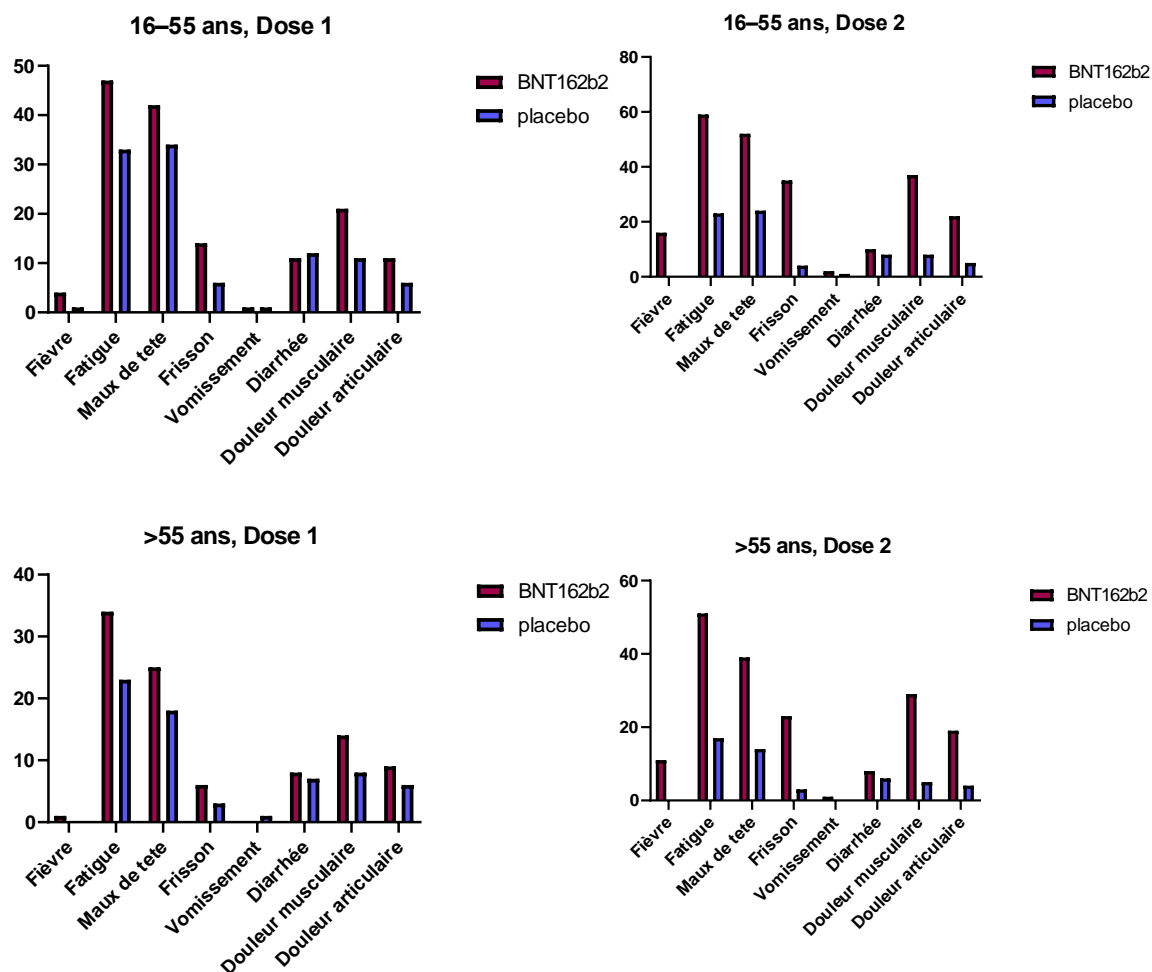


Figure 54: Histogramme montrant les réactions systémiques signalées suivant l'injection de BNT162b2 ou de placebo, par groupe d'âge et par dose administrée.

De la fièvre (température, $\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été signalée après la seconde dose par 16% des vaccinés les plus jeunes et par 11% des plus âgés. Seuls 0,2 % des vaccinés et 0,1 % des receveurs du placebo ont signalé de la fièvre (température comprise entre 38,9 et 40°C) après la première dose, tandis que 0,8 % et 0,1 %, respectivement, ont signalé de la fièvre après la deuxième dose. Deux participants de chacun des groupes vaccin et placebo ont signalé des températures supérieures à 40,0°C.

Les jeunes vaccinés étaient plus susceptibles d'utiliser des antipyrétiques ou des analgésiques (28 % après la première dose ; 45 % après la deuxième dose) que les personnes plus âgées (20 % après la première dose ; 38 % après la deuxième dose).

Les personnes ayant reçu le placebo étaient moins susceptibles (10 à 14 %) que les personnes vaccinées d'utiliser ces médicaments. Des événements systémiques, y compris de la fièvre et des frissons, ont été observés dans les 1 à 2 premiers jours suivant la vaccination et se sont résorbés peu après.

7.1.1.3 Événements indésirables graves

Les analyses des effets indésirables sont fournies pour les participants inscrits, avec des durées de suivi variables après la première dose. Les événements réactogènes transitoires, qui ont été signalés comme événements indésirables plus souvent par les vaccinés que par les receveurs du placebo. Soixante-quatre vaccinés (0,3 %) et six receveurs du placebo (<0,1 %) ont signalé une lymphadénopathie (La lymphadénopathie, qui a généralement disparu dans les 10 jours, est probablement le résultat d'une forte réponse immunitaire induite par le vaccin). Quatre événements indésirables graves ont été signalés chez les receveurs de BNT162b2 (blessure à l'épaule liée au vaccin, lymphadénopathie axillaire droite, arythmie ventriculaire paroxystique, jambe droite, etc..).

Deux personnes ayant reçu le BNT162b2 sont décédées (l'une d'artériosclérose, l'autre d'un arrêt cardiaque), de même que quatre personnes ayant reçu le placebo (deux de causes inconnues, une d'accident vasculaire cérébral hémorragique et une d'infarctus du myocarde). Les investigateurs n'ont considéré aucun décès comme étant lié au vaccin ou au placebo. Aucun décès n'a été associé à Covid-19. Les règles d'arrêt n'ont pas été suivies pendant la période de base. La surveillance de la sécurité se poursuivra pendant 2 ans après la deuxième dose du vaccin.

7.1.2 Vaccin à ARNm RNA-1273

7.1.2.1 Évènements locaux

Suivant les résultats obtenus à partir de l'**Annexe**, on a constaté que les effets indésirables locaux signalés dans chacun des deux groupes (vaccin et placebo) étaient la douleur, l'érythème, le gonflement et la lymphadénopathie. Les effets indésirables sollicités au site d'injection étaient plus fréquents dans le groupe ARNm-1273 que dans le groupe placebo

après la première dose (84,2 %, comparativement à 19,8 %) et de la deuxième dose (88,6 %, comparativement à 18,8 %).

Dans le groupe ARNm-1273, les événements au site d'injection étaient principalement de degré de gravités 1 ou 2. L'événement le plus courant au site d'injection était la douleur après l'injection. Des réactions tardives au site d'injection moins fréquentes (apparues au jour 8 ou après) ont été signalées chez 244 participants (0,8 %) après la première dose et chez 68 participants (0,2 %) après la deuxième dose. Ces réactions se caractérisent par un érythème, une induration et une tendresse, et ont disparu au cours des 4 à 5 jours suivants. De manière générale, la sécurité du protocole de vaccination et de la plateforme du vaccin mRNA-1273 est rassurante, aucune inquiétude imprévue n'a été identifiée.

La Réactogénicité reliée à l'immunisation par le vaccin mRNA-1273 durant cette étude est comparable aux données de phase 1 précédemment rapportées. Par ailleurs, le profil d'innocuité et de réactogénicité de la série de vaccins à deux doses (100 µg) est acceptable, avec des événements indésirables locaux légers de courte durée survenant majoritairement après la deuxième dose (**Baden *et al.*, 2021**).

7.1.2.2 Évènements systémiques

En se référant aux résultats obtenus à partir de l'**Annexe**, on a trouvé que les effets indésirables systémiques dus au traitement (qui ont été signalés chez au moins 1 % des participants) dans les groupes placebo et ARNm-1273 étaient la fatigue (1,2 % et 1,5 %) et les maux de tête (0,9 % et 1,4 %). Les autres événements signalés comprennent la fièvre, les myalgies, les arthralgies, les nausées ou les vomissements et les frissons. Ces effets indésirables systémiques sont plus fréquemment signalés dans le groupe ARNm-1273 que dans le groupe placebo après la première dose (54,9 % contre 42,2 %) et la deuxième dose (79,4 % contre 36,5 %).

La gravité de ces événements est devenue plus importante après la seconde dose dans le groupe mRNA-1273 chez environ 50 % des participants, avec une progression des proportions d'événements de grade 2 (de 16,5 % après la première dose à 38,1 % après la deuxième dose) et des événements de grade 3 (de 2,9 % à 15,8 %). À noter que ces événements étaient plus fréquents chez les participants plus jeunes (18 à <65 ans) que chez les participants plus âgés (≥ 65 ans). Ils étaient moins courants chez les participants qui ont été testés positivement pour le SRAS-CoV-2 au départ que chez les participants qui étaient négatifs. Les effets secondaires systémiques se sont apparus environ 15 heures après la

vaccination et ont disparu chez la majorité des participants au deuxième jour, sans laisser des séquelles (**Baden et al., 2021**).

7.1.2.3 Évènements indésirables graves

Les événements indésirables graves déclarés pendant les 28 jours suivant l'injection étaient généralement semblables chez les participants des deux groupes (vacciné et placebo). Dans le groupe placebo, trois décès ont été enregistrés suite à une perforation intra-abdominale pour le premier décès, tandis que le deuxième est dû à un arrêt cardio-pulmonaire, par contre le troisième décès est dû à un syndrome inflammatoire systémique grave chez un participant souffrant d'une leucémie lymphocytaire chronique. Mais dans le groupe vacciné un décès suite à un arrêt cardio-pulmonaire et le deuxième par suicide.

La fréquence des événements indésirables de grade 3 dans le groupe placebo (1,3 %) était comparable à celle du groupe vacciné (1,5 %). On a rapporté des réactions d'hypersensibilité chez 1,5 % et 1,1 % des participants du groupe vacciné et du groupe placebo, respectivement (**Baden et al., 2021**).

Les réactions d'hypersensibilité prurigineuses, avec un délai médian de sept jours étaient entièrement autolimitées et n'ont pas été considérées comme des contre-indications à la vaccination (**Ghasemiyeh et al., 2021**). Globalement, 0,5 % des participants du groupe placebo et 0,3 % du groupe ARNm-1273 ont déclaré des événements indésirables qui ont entraîné l'impossibilité de recevoir la deuxième dose, et moins de 0,1 % des participants des deux groupes ont abandonné leur participation à l'essai suite à des événements indésirables après une dose.

Aucun signe de syndrome respiratoire accru dû au vaccin n'a été noté, et un nombre moindre de cas de Covid-19 sévère ou quelconque a été observé chez les participants ayant reçu le vaccin mRNA-1273 que chez les participants ayant reçu le placebo. Ces événements qui ont été considérés par les membres de l'équipe de l'essai comme étant liés au vaccin ou au placebo ont été signalés chez 4,5 % des participants dans le groupe placebo et 8,2 % dans le groupe ARNm-1273.

Au sein de la population totale, l'incidence des événements indésirables graves en rapport avec le traitement était plus élevée dans le groupe ARNm-1273 (71 participants [0,5 %]) que dans le groupe placebo (28 participants [0,2 %]). La proportion de ces effets indésirables par groupe de vaccins ne varie pas suivant l'âge. Il faut savoir que tous les cas graves de Covid-19 relevaient du groupe placebo, ce qui suggère que le vaccin ARNm1273

est susceptible d'avoir un effet préventif contre les cas graves, qui sont les principaux facteurs de décès (Baden *et al.*, 2021).

7.2 Sécurité de vaccins inactivés

7.2.1 Vaccin inactivé CoronaVac

7.2.1.1 Evènement locaux

Au cours de la période du 22 mai au 1er juin 2020, 95 participants ont été dépistés et 72 ont été inscrits à la phase 1. Entre le 12 et le 15 juin 2020, 499 participants ont été sélectionnés, 350 ont été examinés et 350 ont été inscrits à la phase 2. Sur les 422 participants inclus, 421 (>99%) avaient reçu au moins une dose de vaccin contre la grippe aviaire chez les personnes âgées de 60 à 64 ans, 125 (36%) chez les personnes âgées de 65 à 69 ans et 92 (26%) chez les personnes âgées de 70 ans ou plus. Les données de sécurité des essais cliniques de phases 1 et 2 ont été combinées pour l'analyse en raison de l'utilisation des mêmes lots de vaccins et de placebos et de la même méthode d'observation de la sécurité.

Parmi les 421 participants, 87 (21%) ont signalé une réaction indésirable au moins dans les 28 jours suivant l'une des deux vaccinations, et les pourcentages de patients présentant une réaction indésirable étaient similaires dans les deux groupes. Tous les effets indésirables étaient d'une gravité légère (grade 1) ou modérée (grade 2).

La majorité des effets indésirables sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination et les participants se sont rétablis dans les 48 heures. Les réactions les plus fréquemment observées étaient la douleur au site d'injection (39 [9 %] participants) et la fièvre (14 [3 %]) **figure 55**. On a pu constater que les deux doses de CoronaVac étaient sécurisantes et bien tolérées à 1-5 µg, 3 µg et 6 µg. Dans le cas des adultes âgés de 60 ans et plus, La fréquence des événements indésirables dans les groupes de dose était similaire, ce qui signifie qu'il n'y a pas des aggravations de la sécurité liées à la dose. De plus, la plupart des événements indésirables étaient légers et transitoires, la douleur au site d'injection représentant le symptôme le plus rapporté (Wu *et al.*, 2021).

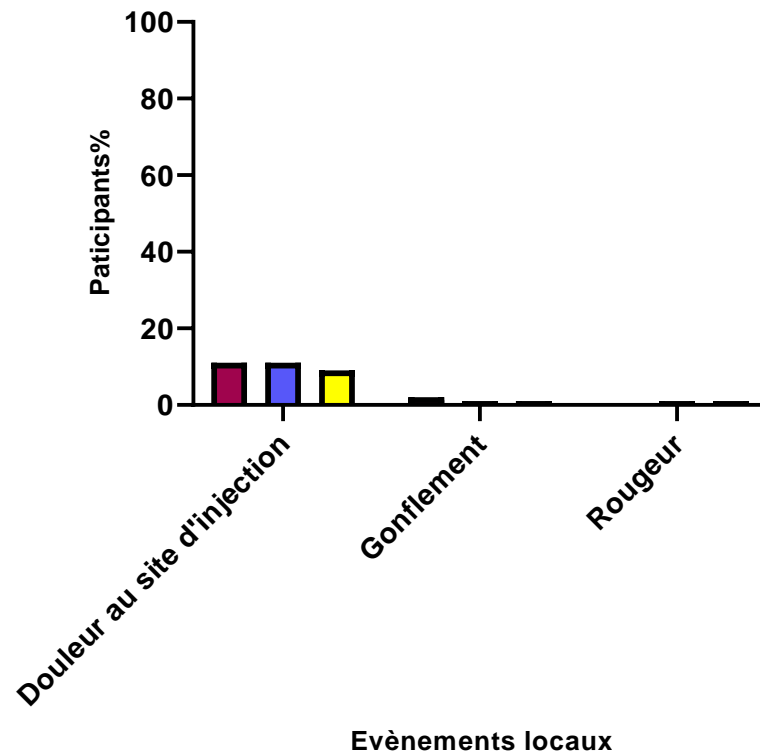


Figure 55: Histogramme montrant les réactions locales signalées dans les 7 jours suivant l'injection du vaccin CoronaVac.

7.2.1.2 Évènements systémiques

Les réactions systémiques les plus fréquemment rapportées chez les receveurs du vaccin inactivé CoronaVac ont été une fréquence relativement élevée de céphalées et d'éruptions cutané-muqueuse dans le groupe 6 µg et une fréquence légèrement élevée d'hypoesthésie dans le groupe placebo, sans qu'il y ait de différences significatives dans les réactions systémiques entre les quatre groupes (**figure 56**) (Wu *et al.*, 2021).

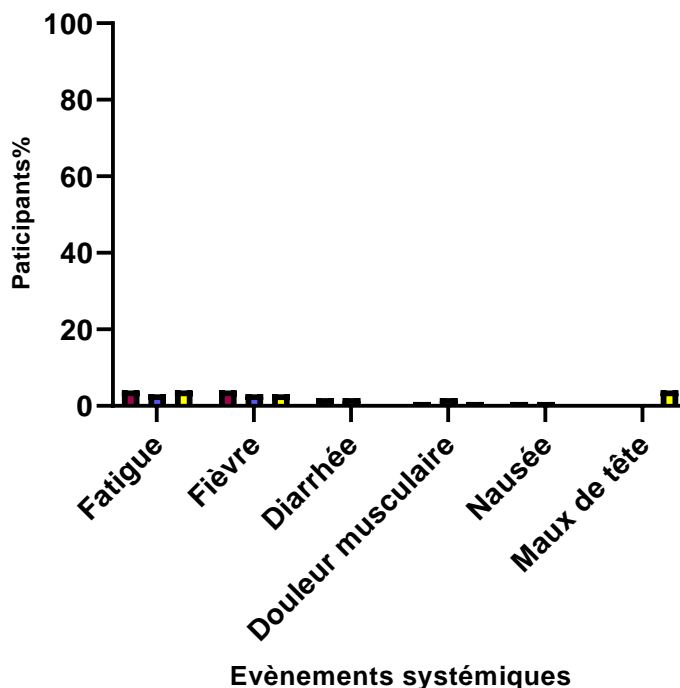


Figure 56: Histogramme montrant les réactions systémiques signalées suivant l'injection du vaccin CoronaVac.

7.2.1.3 Événements indésirables graves

Au 28 août 2020, il y avait huit événements indésirables graves signalés par sept (2 %) participants : quatre (4 %) parmi les 100 participants du groupe 1-5 µg, un (1 %) chez les 125 participants du groupe 3 µg, deux (2 %) dans le groupe. 123 participants du groupe 6 µg, sans aucun signalement parmi les 73 participants du groupe placebo (p=0-240). Tous les événements indésirables graves ont été considérés comme non liés au vaccin ou au placebo.

L'analyse du suivi à 6 mois demeure toujours en cours. Parmi ces événements on cite les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes), troubles cardiaques, troubles du système nerveux, troubles gastro-intestinaux, maladies vasculaires et lymphatiques. Au cours de cette étude, un cas de pancréatite a été enregistré dans le groupe 3 µg et il est considéré comme étant sans rapport avec la vaccination. Des pancréatites associées à la vaccination ont été signalées après l'administration d'autres vaccins, tels que l'hépatite A et l'hépatite B (combinées), l'hépatite A, le virus du papillome humain (VPH) et la rougeole, les oreillons et la rubéole (**Wu et al., 2021**).

Un cas d'un homme âgé de 57 ans est admis au service des urgences pour un purpura vasculaire étendu, des arthralgies diffuses, des nausées et de la fièvre, survenant neuf jours après avoir reçu une première dose de vaccin, dans ce cas, la fièvre du patient est de 37,8°C. Il

présente un purpura vasculaire avec des lésions nécrotiques localisées sur les mains, les bras, les cuisses et les pieds avec une insuffisance rénale.

Le cas décrit est celui d'une vascularite leucocytoclasique accompagnée par une insuffisance rénale aiguë ayant besoin d'un traitement de substitution extra-rénale après avoir été vacciné avec le vaccin inactivé CoronaVac contre le SRAS-CoV-2. Le processus par lequel est fabriqué le vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2 est habituel et déjà utilisé pour de nombreux vaccins tels que celui contre la grippe, l'hépatite A et l'hépatite B, ce qui laisse supposer une certaine similitude concernant les effets secondaires potentiels. La vascularite leucocytoclasique associée ou non à des symptômes rénaux est considérée comme un effet secondaire associé à plusieurs vaccins tels que le vaccin contre la grippe, le virus de l'hépatite B (VHB), le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et le papillomavirus humain (Missoum *et al.*, 2021).

7.2.2 Vaccin BBIBP-CorV(Wang *et al.*, 2020).

7.2.2.1 Évènements locaux

Dans la première phase, Parmi les 144 patients 42 (29%) ayant reçu le vaccin ont présenté au moins un événement indésirable dans les 7 jours suivant l'une ou l'autre des vaccinations, contre huit (17 %) dans le groupe âgé de 18-59 ans, on a signalé au moins une réaction indésirable survenue dans les 7 premiers jours après la vaccination chez 11 (46 %) des 24 participants de la cohorte 2 µg contre trois [38 %] des huit personnes ayant reçu un placebo, huit (33%) des 24 personnes ayant reçu le vaccin dans la cohorte de 4 µg (contre deux [25 %] des huit receveurs de placebo et 11 (46%) des 24 personnes vaccinées dans la cohorte de 8 µg par rapport à un [13 %] des huit receveurs du placebo).

Dans le groupe âgé de plus 60 ans, au moins un effet indésirable est survenue dans les 7 premiers jours de l'une ou l'autre vaccination chez un 4 % des 24 personnes vaccinées dans la cohorte de 2 µg (contre [13 %] des huit receveurs du placebo), six (25%) des 24 personnes vaccinées dans la cohorte 4 µg (contre zéro receveur de placebo), et cinq (21 %) des 24 personnes vaccinées dans la cohorte de 8 µg (par rapport à [13 %] sur huit receveurs de placebo).L'effet indésirable le plus fréquent au site d'injection était la douleur, signalée chez 34 (24%) des 144 personnes ayant reçu le vaccin après chacune des deux vaccinations, par rapport à trois (6 %) des 48 personnes ayant reçu le placebo.

Pour les personnes vaccinées dans le groupe âgé de 18 à 59 ans (n=72), en plus de la douleur (neuf [38 %] dans le groupe 2 µg, sept [29 %] dans le groupe 4 µg, et neuf [38%]

dans le groupe 8 µg), Les autres événements indésirables au site d'injection comprenaient un gonflement (deux [3 %] sur 72) et des démangeaisons (un [1 %] sur 72). Les effets indésirables locaux rapportés dans le groupe vacciné de plus de 60 ans étaient la douleur (un [4 %] dans le groupe 2 µg, quatre [17 %] dans le groupe 4 µg) et l'induration (deux [3 %] sur 72). On constate des rapports statistiquement plus importants pour la douleur dans le groupe 18-59 ans que dans le groupe placebo (deux [8 %] sur 24).

Dans la deuxième phase, au moins un événement indésirable dans les 7 premiers jours après l'une ou l'autre des vaccinations a été signalé chez 76 (23 %) des 336 personnes vaccinées. La réaction indésirable au site d'injection la plus courante chez les vaccinés était la douleur (53 [16%] sur 336), qui est plus élevée que dans le groupe placebo (quatre [4 %] sur 112). Tous les événements indésirables étaient légers ou modérés. En général, le profil de sécurité et de tolérance du vaccin BBIBP-CorV est très rassurant pour toutes les doses évaluées chez les deux groupes d'âge et aucun trouble inattendu n'a été détecté (**figure57**).

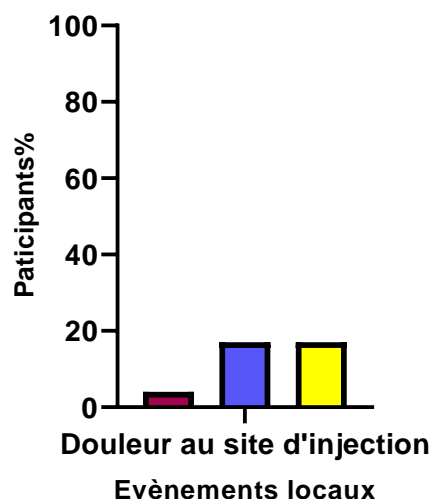


Figure 57: Histogramme montrant les réactions locales suivant l'injection du vaccin CoronaVac.

7.2.2.2 Évènements systémiques

Durant la première phase, la réaction indésirable systématique la plus fréquemment signalée après l'une ou l'autre des vaccinations était la fièvre, qui a été rapportée chez cinq (4 %) des 144 personnes vaccinées, contre trois (6 %) des 48 personnes ayant reçu le placebo.

Chez le groupe âgé de 18 à 59 ans, on a signalé la fièvre dans les trois cohortes de vaccinés (4 %) sur 24 dans la cohorte de 2 µg, (4 %) sur et deux (8 %) sur 24 dans la cohorte

de 8 µg. Chez les sujets du même groupe d'âge (n=72), outre la fièvre, les effets indésirables systématiques incluaient la fatigue (deux [3 %]), inappétence ([1%]), nausées ([1%]), constipation ([1%]), des anomalies cutanéomuqueuses (deux [3%]), maux de tête ([1 %]), vomissements ([1 %]) et démangeaisons ([1 %]). Pour les patients vaccinés de la cohorte âgée de plus de 60 ans (n=72), la fièvre ([1 %]) et la fatigue ([1 %]) ont été signalés dans la cohorte de 8µg, et des céphalées ([1%]), diarrhées ([1%]) et des douleurs articulaires ([1%]) dans la cohorte 4 µg. Par contre un seul receveur du placebo avait des douleurs musculaires.

Au quatrième jour après l'une ou l'autre des vaccinations, dans le groupe âgé de 18-59 ans, une légère proportion de personnes ayant reçu le vaccin (n=72) présentait un taux d'hémoglobine anormal léger à modéré ([1 %]), de l'azote uréique sanguin ([1%]), de la glycémie (sept [10 %]), une bilirubine totale sérique (14 [19 %]), une protéine urinaire (un [1 %]) ou la glucose urinaire ([1 %]).

Chez le groupe âgé de 60 ans et plus (n=72), une minorité de vaccinés présentait des anomalies légères à modérées des globules blancs (un [1%]), de l'hémoglobine (trois [4 %]), de l'alanine amino-transférase (deux [3%]), de l'azote uréique du sang (quatre [6%]), de l'aspartate amino-transférase (quatre [6 %]), la glycémie (dix [14 %]), bilirubine totale sérique (neuf [12 %]) et protéines urinaires (trois [4 %]). Aucune anomalie ne sera considérée en tant que cliniquement significative.

Durant la deuxième phase, chez le groupe vacciné, l'événement indésirable systématique le plus fréquent était la fièvre (sept [2 %] des 336 patients). Un patient ayant reçu le placebo dans le groupe 4 µg a rapporté une fièvre de grade 3. Tous les autres événements indésirables étaient légers à modérés. Les événements indésirables les plus courants étaient la douleur et la fièvre, signalés dans de faibles proportions de personnes vaccinées et sans différence notable entre les groupes. Il faut noter que le nombre d'événements indésirables systémiques était plus élevé dans le groupe placebo, mais pendant le suivi des symptômes respiratoires, aucune affection des voies respiratoires supérieures n'a été détectée (**figure 58**). Tous les effets indésirables étaient d'une intensité légère ou modérée. Les anomalies cliniquement significatives n'ont pas été considérées comme étant liées au vaccin. Le profil de sécurité et de tolérance du vaccin BBIBP-CorV à deux doses durant cette étude clinique de phase 1/2 était sûr et efficace et bien toléré aux trois doses chez les deux tranches d'âge.

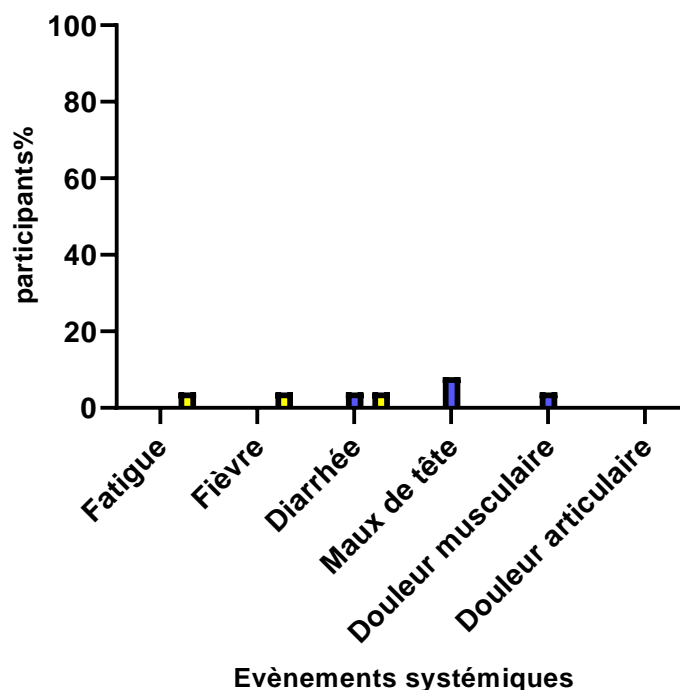


Figure 58: Histogramme montrant les événements systémiques suivant l'injection du vaccin BBIBP-CorV

7.2.2.3 Événements indésirables graves

On ne signale aucun événement indésirable grave durant les 28 jours qui ont suivi la vaccination.

7.3 Sécurité des vaccins à vecteur viral

7.3.1 Vaccin à vecteur viral Ad26.COVS (Sadoff, Gray, *et al.*, 2021).

7.3.1.1 Réactions locales

Le groupe de sécurité comprenait 3356 volontaires dans le groupe vaccin et 3380 dans le groupe placebo. Au cours de la période de 7 jours suivant l'administration du vaccin ou du placebo, des réactions indésirables sollicitées ont été notifiées à la fois par les personnes ayant reçu le vaccin Ad26.COVS et par celles recevant le placebo.

Pendant la période de 7 jours qui suit la prise du vaccin ou du placebo, les effets indésirables sollicités ont été signalés par les volontaires du vaccin Ad26.COVS plus que par ceux du placebo, et par les participants âgés de 18 à 59 ans plus que ceux âgés de 60 ans ou plus. Dans le groupe vacciné, la douleur au point d'injection a été la réaction locale la plus fréquente (48,6 % des participants). Une réactogénicité sévère (grade ≥ 3) était rare, les réactions locales sont généralement légères à modérées et non durables.

7.3.1.2 Réactions systémiques

Les réactions systémiques les plus souvent signalées chez les personnes qui ont reçu le vaccin Ad26.COV2.S étaient les céphalées avec un pourcentage de (38,9 %), la fatigue (38,2 %), la myalgie (33,2 %) et les nausées (14,2 %), La réactogénicité de l'Ad26.COV2.S était transitoire et plus faible chez les participants âgés par rapport aux plus jeunes (**figure 59**).

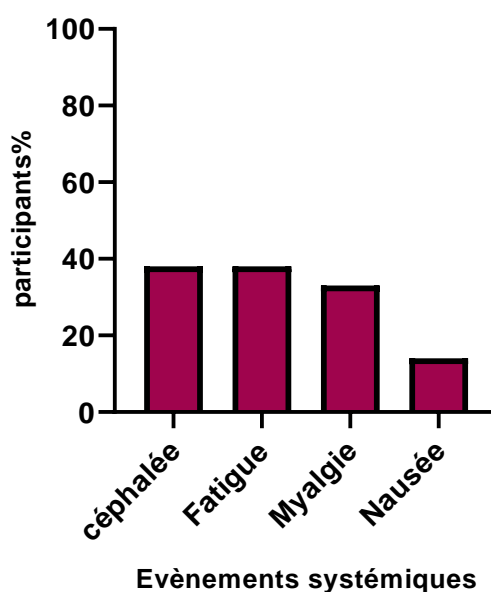


Figure 59: Histogramme représentant les réactions systémiques suivant l'injection du vaccin Ad26.COV2.S.

7.3.1.3 Evènements indésirables graves

Parmi les 21 895 patients sous vaccination et les 21 888 sous placebo des réactions indésirables graves à l'exclusion de celles liées à Covid-19 ont été respectivement enregistrées chez 83 (0.4%) et 96 (0.4%) patients.

Sept réactions indésirables graves ont été considérées par les investigateurs comme liées au vaccin dans le groupe Ad26.COV2.S. Une inégalité numérique a été notée pour les événements thromboemboliques veineux (11 chez les vaccinés contre 3 chez les patients du groupe placebo). La majorité de ces participants avaient des conditions médicales sous-jacentes et des facteurs prédisposant qui pourraient avoir contribué à ces événements. Des déséquilibres ont aussi été observés concernant les convulsions (survenues chez 4 participants du groupe vacciné contre 1 dans le groupe placebo) et les acouphènes (chez 6 contre 0).

La relation de causalité entre ces événements et Ad26. COV2.S ne peut pas être déterminée. Ces événements seront supervisés après la commercialisation du produit. Trois

cas de décès ont été déclarés dans le groupe vacciné et 16 dans le groupe placebo, tous étant considérés par les investigateurs comme non liés au déroulement de l'essai. Aucun décès lié à Covid-19 dans le groupe vacciné n'a été enregistré, tandis que dans le groupe placebo, 5 décès ont été enregistrés. Une thrombose du sinus transverse avec hémorragie cérébrale et un cas de syndrome de Guillain-Barré ont été signalés chez un receveur du vaccin. Suite à la rareté des événements et des effets indésirables graves, on conclut que le vaccin Ad26. COV2.S avait un profil de sécurité et de réactogénicité acceptable.

7.3.2 Vaccin à vecteur viral AZD1222(ChAdOx1 nCoV-19) (Falsey *et al.*, 2021).

7.3.2.1 Évènements locaux

Dans un total de 11 972 participants (37,0 %) dont 8771 (40,6%) du groupe AZD1222 et 3201 (29,7%) du groupe placebo on a enregistré 23 538 événements indésirables. Au sein de la population étudiée, un plus grand nombre de participants dans le groupe de l'AZD1222 que dans le groupe du placebo ont présenté des événements indésirables locaux (respectivement 74,1% et 24,4%).

Les résultats obtenus à partir de l'**Annexe** montrent que les principaux effets indésirables locaux survenus chez au moins 5 % des participants dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose chez les deux groupes étaient la tendresse (68,4 % dans le groupe AZD1222 et 19,0 % dans le groupe placebo) et la douleur (respectivement 58,3 % et 15,7 %). La majorité des événements locaux signalés étaient résolus dans un délai de 1 à 2 jours suivant leur apparition. En général, le pouvoir réactogène était léger à modéré.

7.3.2.2 Évènements systémiques

Selon les résultats obtenus à partir de l'**Annexe**, on constate que les participants du groupe AZD1222 sont plus nombreux que ceux du groupe placebo à avoir présenté des événements systémiques au sein de la population étudiée (respectivement 71,6% contre 53,0%). Les événements systémiques les plus fréquents chez les groupes AZD1222 et placebo étaient les maux de tête (respectivement 50,2% et 35,5%), la fatigue (49,7% et 31,2%), les douleurs musculaires (41,9 % et 19,5 %), malaise (35,0 % et 17,0 %), frissons (28,2 % et 9,5 %), les nausées ou les vomissements (15,3 % et 12,1 %) et la fièvre (7,0 % et 0,6 %). La plupart des effets indésirables signalés (92,6 %) des deux groupes étaient d'intensité légère ou modérée.

Les événements sont apparus moins souvent après la deuxième dose que la première dans les deux groupes d'âge, avec une différence qui était plus prononcée chez les participants âgés de 18 à 64 ans. La majorité des événements systémiques sollicités a disparu dans un délai de 1 à 2 jours après leur apparition. Aucun signal d'innocuité lié au vaccin n'a été identifié et les effets indésirables sollicités étaient essentiellement légers ou modérés et leur nombre a diminué après la deuxième dose d'AZD1222 que la première.

7.3.2.3 Évènements indésirables graves

Dans chacun des deux groupes, un pourcentage similaire de participants a éprouvé un événement indésirable grave dans les 28 jours suivant l'administration de n'importe quelle dose. 119 événements indésirables graves sont survenus chez 101 participants (0,5%) dans le groupe AZD1222 et 59 événements chez 53 participants (0,5%) dans le groupe placebo. Durant toute la période de l'essai, sept événements indésirables entraînant la mort sont survenus chez 7 participants du groupe AZD1222, et 9 événements indésirables conduisant à 7 décès dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été jugé par les enquêteurs comme étant comme liés au vaccin ou au placebo.

Dans le groupe AZD1222, aucun décès dû à Covid-19 n'a été enregistré, tandis que deux décès liés à Covid-19 ont été enregistrés dans le groupe placebo. Les incidences des effets indésirables notables ont été des troubles neurologiques (0,5% dans le groupe AZD1222 et 0,4% dans le groupe placebo), vasculaires (0,1% dans le groupe AZD1222 et <0,1% dans le groupe placebo) et hématologiques (<0,1% dans les deux groupes).

Les résultats obtenus durant ce procès n'ont montré aucune preuve d'augmentation globale du risque d'événements neurologiques, spécifiquement de maladie démyélinisante ou de myélite aiguë, avec l'AZD1222 par rapport au placebo et ne montrent aucun cas d'augmentation des maladies respiratoires.

7.4 Sécurité du vaccin à sous unité protéique

7.4.1 Vaccin NVX-CoV2373 (Heath *et al.*, 2021).

7.4.1.1 Evènements locaux

2310 participants ont été admis à l'étude dans le sous-groupe où des réactions indésirables ont été signalées plus souvent dans le groupe vacciné que dans celui du placebo après la première dose (57,6 % contre 17,9 %) et la deuxième dose (79,6 % contre 16,4 %).

Chez les personnes vaccinées, les effets indésirables locaux les plus fréquemment signalés étaient une sensibilité ou une douleur au point d'injection dès la première dose (53,3 %).

La majorité des événements étaient de grade 1 (léger) ou 2 (modéré) et de courte durée moyenne (2,3 jours de sensibilité et 1,7 jour de douleur après la première dose et 2,8 et 2,2 jours, respectivement, après la deuxième dose). Les réactions indésirables locales sollicitées étaient enregistrées de manière plus fréquente chez les jeunes volontaires du vaccin (18 à 64 ans) que chez les volontaires plus âgés (≥ 65 ans). Les réactions locales étaient généralement d'intensité légère à modérée, avec une durée médiane de 2 jours ou moins.

7.4.1.2 Evènements systémiques

La fréquence des effets indésirables systémiques sollicités (**figure 60**) était plus élevée dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo après la première dose (45,7 % vs 36,3 %) et la deuxième dose (64,0 % vs 30,0 %). Chez les personnes ayant reçu le vaccin, les effets indésirables systémiques les plus souvent signalés ont été les céphalées, les douleurs musculaires et la fatigue à la fois après la première dose (respectivement 24,5 %, 21,4 % et 19,4 %) et la deuxième dose (40,0 %, 40,3 % et 40,3 %).

La plupart des réactions ont été de grade 1 ou 2 et d'une courte durée (1,6, 1,6 et 1,8 jours, respectivement, après la première dose et 2,0, 1,8 et 1,9 jours, respectivement, après la deuxième dose). La fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été signalée chez 2 % des personnes vaccinées après la première dose et 4 % des personnes vaccinées après la deuxième dose. Une fièvre de grade 3 (39°C à 40°C) a été signalée chez 0,4 % des sujets après la première dose et 0,6 % des cas après la deuxième dose.

Des incidents systémiques de grade 4 ont été signalés chez 3 personnes qui ont reçu le vaccin. La fièvre de grade 4 ($>40^{\circ}\text{C}$) a été signalée chez deux participants, l'un après la première dose et l'autre après la deuxième. Le résultat d'un troisième participant a présenté une réaction positive au SARS-CoV-2 lors de l'analyse PCR au départ. Cinq jours après la première dose, ce participant a été hospitalisé pour des symptômes de type Covid-19 et a par la suite présenté six événements de grade 4 : nausées, céphalées, fatigue, myalgie, malaise et douleurs articulaires.

Les effets indésirables systémiques d'une intensité légère à modérée ont été plus fréquemment signalés par les jeunes vaccinés que par les plus âgés après la deuxième dose qu'après la première avec une durée médiane inférieure ou égale à 1 jour pour les effets systémiques après la vaccination.

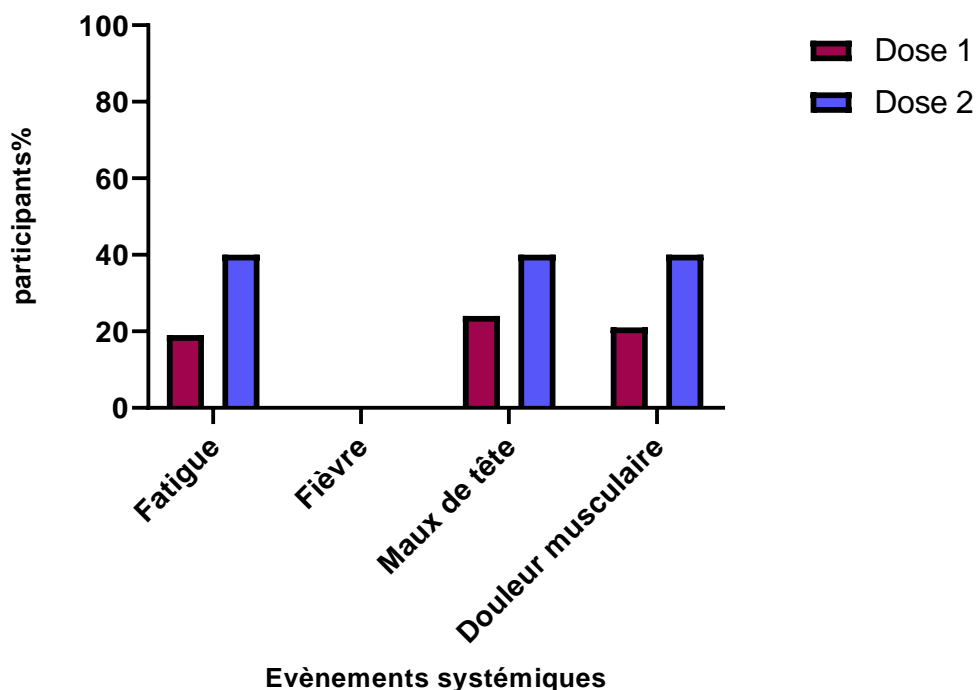


Figure 60: Histogramme représentant les réactions systémiques suivant l'injection du vaccin NVX-CoV2373.

7.4.1.3 Evènements indésirables graves

Les analyses des effets indésirables fournies aux participants ont enregistré des événements indésirables graves (0,5 % vs. 0,5 %), événements indésirables ayant fait l'objet d'une assistance médicale (3,8 % vs. 3,9 %), événements indésirables ayant conduit à l'arrêt de la posologie (0,3 % vs. 0,3 %) ou de la participation à l'essai (0,2 % vs. 0,2 %), affections médicales potentiellement à médiation immunitaire (<0,1 % vs. <0,1 %) et événements indésirables d'intérêt particulier concernant Covid-19 (0,1 % vs. 0,3 %).

Un événement indésirable grave connexe (myocardite) a été rapporté chez un receveur de vaccin survenu 3 jours après la deuxième dose et a été considéré comme une condition potentiellement à médiation immunitaire ; un comité indépendant de surveillance de la sécurité a considéré que l'événement était très probablement une myocardite virale. Le participant s'est complètement rétabli après 2 jours d'hospitalisation. Aucun épisode d'anaphylaxie ou de Covid-19 amélioré associé au vaccin n'a été signalé.

Deux décès liés à Covid-19 ont été signalés, un dans le groupe vacciné et un dans le groupe placebo. Le décès dans le groupe vacciné est survenu chez un homme de 53 ans dont les symptômes de Covid-19 sont apparus 7 jours après la première dose ; il a ensuite été admis en soins intensifs pour le traitement d'une insuffisance respiratoire due à une pneumonie à

Covid-19 et est décédé 15 jours après l'administration du vaccin. Le décès dans le groupe placebo est survenu chez un homme de 61 ans qui a été hospitalisé 24 jours après la première dose ; le participant est décédé 4 semaines plus tard à la suite de complications dues à une pneumonie à Covid-19 et à une septicémie.

D'après les résultats et notre analyse, nous pouvons dire que les vaccins inactivés sont plus sécurisés par rapport aux autres types de vaccins, en particulier le vaccin CoronaVac et ses faibles pourcentages d'événements indésirables signifiant l'assurance du vaccin.

Tableau 22: Événements indésirables locaux, systémiques et graves dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 des vaccins à ARNm.

Code	V8				V7			
Type du vaccin	Vaccin à ARNm							
Vaccins	BNT162b2				mRNA-1273			
Effets indésirables (dose1)	Groupe vacciné		Groupe témoin placebo		Groupe vacciné		Groupe témoin placebo	
Âge des participants	16-55 ans	>55 Ans	16-55 ans	>55 ans	≥18- <65 ans	≥65 ans	≥18- <65 ans	≥65 ans
Événements locaux (%)								
Douleur	83	71	14	9	86.9	74.0	19.1	12.8
Rougeur	5	1	1	1	3.0	2.3	0.4	0.5
Gonflement	6	1	0	1	6.7	4.4	0.3	0.5
Événements systémiques (%)								
Fièvre	4	1	1	0	0.9	0.3	0.3	0.2
Fatigue	47	34	33	21	38.4	33.3	28.8	22.7
Maux de tête	42	25	34	18	35.3	24.5	29.0	19.3
Frissons	14	6	6	3	9.2	5.4	6.4	4.0
Nausée / vomissement	1	0	1	1	9.4	5.2	8.0	4.4
Diarrhée	11	8	12	7	/	/	/	/
Douleur musculaire	21	14	11	8	23.7	19.7	14.3	11.8
Douleur articulaire	11	9	6	6	16.6	16.4	11.6	12.2
Effets indésirables(dose2)	Groupe vacciné		Groupe témoin placebo		Groupe vacciné		Groupe témoin placebo	
Âge des participants	16-55 ans	>55 Ans	16-55 ans	>55 ans	≥18- <65 ans	≥65 ans	≥18- <65 ans	≥65 ans

Événements locaux (%)								
Douleur	78	71	12	9	89.9	83.2	18.7	12
Rougeur	6	5	1	1	8.9	7.5	0.4	0.4
Gonflement	6	7	0	1	12.6	10.8	0.3	0.4
Événements systémiques (%)								
Fièvre	16	11	0	0	17.4	10	0.4	0.1
Fatigue	59	51	23	17	67.6	58.3	24.6	19.6
Maux de tête	52	39	24	14	62.8	46.2	25.3	17.8
Frissons	35	23	4	3	48.6	30.9	6	4.1
Nausée / Vomissement	2	1	1	0	21.4	11.8	7.3	3.6
Diarhée	10	8	8	6	/	/	/	/
Douleur musculaire	37	29	8	5	61.6	47.1	12.9	10.9
Douleur articulaire	22	19	5	4	45.5	35	10.7	10.9
Événements indésirables graves(%)								
Tout événement indésirable grave	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	1	0.4	1.1
Décès	2 (<0.1)	4 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

Tableau 23: Événements indésirables locaux, systémiques et graves dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 des vaccins inactivés.

Code	V14				V12			
Type du vaccin	Vaccins inactivés							
Vaccins	CoronaVac				BBIBP-CorV			
Effets indésirables	Groupe vacciné		Groupe témoin		Groupe vacciné		Groupe témoin	
	Placebo		Placebo		Placebo		Placebo(P)	
Doses administrées	1.5µg	3µg	6µg	Placebo	2µg (P)	4µg (P)	8µg (P)	(P)
Événements locaux (%)								
Douleur	11	11	9	4	38	13	29	13
								38
								0

Rougeur	2	0	1	1	4	0	0	0	0	0
Gonflement	0	1	1	0	0	0	0	13	8	0
Événements systémiques (%)										
Fièvre	4	3	4	1	4	25	4	0	8	0
Fatigue	4	3	3	1	8	0	0	0	0	13
Maux de tete	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0
Nausée / Vomissement	1	1	0	4	0	0	0	0	4	0
Diarhée	2	2	0	3	/	/	/	/	/	/
Douleur musculaire	1	2	1	3	/	/	/	/	/	/
Événements indésirables graves (N)										
Tout événement indésirable grave	4	1	2	/	/	/	/	/	/	/

Tableau 24: Événements indésirables locaux, systémiques et graves dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 du vaccin à sous unité protéique.

Code	V5	
Type du vaccin	Vaccin à sous unité protéique	
Vaccin	NVX-CoV-2373	
Effets indésirables (Dose1)	Groupe vaccin	Groupe témoin placebo
Événements locaux (%)		
Tout événement indésirable locaux	57.6	17.9
douleur au site d'injection	53.3	/
Événements systémiques (%)		
Tout événement indésirable systémique	45.7	36.3
Céphalées	24.5	/
Douleur musculaires	21.4	/
Fatigue	19.4	/
Fièvre (Grade2)	0.2	/
Fièvre (Grade3)	0.4	/
Effets indésirables (Dose2)	Groupe vaccin	Groupe témoin placebo
Événements systémiques (%)		
Tout événement indésirable systémique	64	30
Céphalées	40	/
Douleur musculaires	40.3	/
Fatigue	40.3	/
Fièvre (Grade2)	4.8 %	/
Fièvre (Grade3)	0.6	/
Événements indésirables graves (%)		
Tout événement indésirable grave	0.5	0.5

8 Immunogénicité des vaccins étudiés

8.1 Immunogénicité des vaccins inactivés

8.1.1 Vaccin CoronaVac

Le terme "**séroconversion**" signifie que le titre d'anticorps neutralisants sériques post-vaccinal est au minimum quatre fois supérieur au titre de départ. Le résultat négatif pour les anticorps neutralisants est exprimé par le titre d'anticorps moyen géométrique (GMT) de 2. *Jours de vaccination ce qui correspond à une pré-immunisation. 14 jours ainsi que 28 jours se réfèrent aux jours 14 et 28 après la deuxième inoculation, à l'exception du groupe 8 µg, jour 0 (dans lequel il s'agit du jour 28 après une seule inoculation).

Dans la phase 1, aucun des participants n'avait une réponse détectable des anticorps neutralisants au SRAS-CoV-2 vivant au départ. Les taux de TGM et de séroconversion des anticorps de neutralisation contre le SRAS-CoV-2 vivant au jour 28 ne montraient aucune différence significative entre le groupe 3 µg et le groupe 6 µg à la suite de la première vaccination (séroconversion 54.2 % dans le groupe 3 µg contre 62.5 % dans le groupe 6 µg) ou lors de la deuxième vaccination (100-0 % contre 95-7 %). Les anticorps neutralisants chez tous les personnes ayant reçu le placebo étaient négatifs après la vaccination.

Au cours d'une analyse exploratoire de l'âge, les taux de séroconversion au 28ème jour après la seconde dose du vaccin de 3 µg ou de 6 µg étaient supérieurs à 88% chez les participants âgés de 60-64 ans, de 65-69 ans et de 70 ans ou plus, avec des GMT allant de 33-3 à 89-1. Le CoronaVac donc était immunogène chez les adultes âgés de 60 ans et plus. Les taux d'anticorps neutralisants qui ont été observés chez les adultes âgés recevant deux doses de vaccin de 3 µg ou 6 µg étaient similaires et supérieurs à la réponse à la dose de 1.5 µg.

Les résultats de la phase 1 montrent que les taux de séroconversion et les TGM d'anticorps neutralisants ont été faibles avant la seconde dose de vaccin, ce qui fournit des preuves favorisant un schéma d'immunisation à 2 doses.

Dans le cadre de cette étude, les taux de séroconversion chez les sujets ayant reçu des doses de 3 µg ou de 6 µg étaient supérieurs à 95 % après la deuxième dose de vaccin, avec des TGM allant de 42-2 à 64-4. Lors d'une analyse exploratoire par âge, on a observé aucune différence significative des réponses en anticorps neutralisants après la deuxième vaccination entre les groupes d'âge (60-64 ans, 65-69 ans et ≥ 70 ans) après avoir administré les mêmes doses de vaccin. Les GMT de première phase ont augmenté avec l'âge chez les receveurs de la

dose de 3 µg, tandis qu'ils ont diminué avec l'âge chez les receveurs de la dose de 6 µg, bien que ces évolutions n'aient pas atteint la signification statistique.

Pendant la deuxième phase, un participant du groupe 6 µg présentait une séropositivité aux anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2 au début de l'étude. Après la deuxième dose de vaccin, aucune différence significative dans le taux de séroconversion ou le GMT n'a été observée entre le groupe 3 µg (98-0 % de séroconversion) et le groupe 6 µg (99-0 %). Néanmoins, les taux de séroconversion et les GMT des groupes 3 µg et 6 µg étaient nettement plus élevés que ceux du groupe 1.5 µg.

Après la vaccination, tous les volontaires ayant reçu un placebo étaient négatifs aux anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2. Lors d'une analyse exploratoire par rapport à l'âge, les taux de séroconversion au jour 28 après la deuxième dose ont été supérieurs à 94 % dans les groupes 3 µg et 6 µg chez les participants âgés de 60 à 64 ans, 65 à 69 ans et 70 ans ou plus, avec des TGM allant de 36-4 à 55-2. Des évolutions opposées des GMT ont été observées par rapport à celles de la première phase.

Dans chaque groupe d'âge, les GMT ne présentaient pas une différence significative entre les receveurs des doses de 3 µg et de 6 µg après la deuxième injection, sauf pour le groupe âgé de 70 ans et plus dans la phase 1 ($p=0-025$) et le groupe âgé de 60 à 64 ans dans la phase 2 ($p=0-041$). Des échantillons de petite taille et des différences importantes dans les réponses immunitaires à la vaccination chez les personnes âgées pourraient expliquer ces différences (**Wu *et al.*, 2021**).

8.1.2 Vaccin BBIBP-CorV

Pour la première phase, chez les sujets vaccinés du groupe âgé de 18 à 59 ans, Parmi les 24 personnes 19 (79 %) du groupe 2 µg, 21 (87 %) du groupe 4 µg et 23 (96 %) du groupe 8 µg ont présenté une séroconversion à partir du 28 jour. Les anticorps neutralisants chez tous les patients ayant reçu un placebo étaient négatifs pendant toute la durée des essais. Parmi les 143 personnes 26 (18%) ayant reçu le vaccin ont détecté des anticorps neutralisants au septième jour après la première immunisation, et ont atteint 100 % au 42 jour après la deuxième immunisation.

Chez le groupe âgé de 18 à 59 ans, au 28 jour, les GMT d'anticorps neutralisants dans les trois cohortes de personnes ayant reçu le vaccin étaient supérieurs à ceux de la cohorte placebo (2 µg 22-6, IC 95 % 18-9-27-0, 4 µg 29-3, 23-8-36-0, 8 µg 36-7, 29-8-45-2, placebo 2-0, 2-0-2-0). Au 28 jour, Les GMT d'anticorps neutralisants dans la cohorte de 2 µg étaient

significativement plus bas que celui de la cohorte de 8 µg ($p=0-0093$), et dans la cohorte de 4 µg n'était pas significativement différent que celui de la cohorte de 8 µg ($p=0-58$). Au jour 42, il était dans la cohorte 2 µg (87-7, IC 95 % 64-9-118-6) significativement inférieur à celui de la cohorte 8 µg (228-7, 186-1-281-1) tandis que dans la cohorte 4 µg (211-2, 158-9-280-6) était statistiquement comparable à celui de la cohorte 8 µg ($p>0-99$).

Chez le groupe âgé de plus de 60 ans, au 28 jour, le GMT d'anticorps neutralisants était plus élevé chez les personnes ayant reçu le vaccin (2 µg 13-4, IC 95 % 9-4-19-0 ; 4 µg 18-9, 13-4-26-6 ; 8 µg 23-7, 19-0-29-6) que dans la cohorte placebo (2-0, 2-0-2-0). Au 28 jour, les anticorps neutralisants dans les groupes de 2 µg ($p=0-087$) et 4 µg ($p=0-96$) ne différaient pas significativement de ceux de la cohorte de 8 µg. Au 42 jour, le GMT des anticorps neutralisants dans la cohorte de 2 µg (80-7, IC 95 % 65-4-99-6) était nettement inférieur à celui de la cohorte de 8 µg (170-9, 133-0-219-5, $p<0-001$), et le GMT de l'anticorps neutralisant dans la cohorte 4 µg (131-5, 108-2-159-7) n'était pas significativement différent de celui de la cohorte 8 µg ($p=0-30$).

Pour la deuxième phase, les anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 infectieux ont été détectés chez toutes les personnes vaccinées après l'inoculation dans le groupe 8 µg au jour 0 et dans le groupe 4 µg aux jours 0 et 14, 0 et 21, et 0 et 28. Pour les quatre schémas de vaccination (8 µg jour 0, 14-7 [IC 95 % 11-6-18-8]; 4 µg jours 0 et 14, 169-5 [132-2-217-1] ; 4 µg jours 0 et 21, 282-7 [221-2-361-4]; 4 µg jours 0 et 28, 218-0 [181-8-261-3]), les anticorps neutralisants GMT étaient supérieurs à ceux de la cohorte placebo (2-0 [2-0-2-0]) au jour 28 suivant l'inoculation. Au 14 jour après la seconde inoculation, l'anticorps neutralisant GMT dans la cohorte 4 µg jours 0 et 14 (104-9 [79-0-139-1]) était nettement plus bas que celui de la cohorte 4 µg jours 0 et 21 (218-9 [165-6-289-5] ; $p=0-0051$). Au 28 jour après la dernière inoculation, l'anticorps neutralisant dans la cohorte de 8 µg au jour 0 était significativement plus faible que celui de la cohorte 4 µg jours 0 et 14, 0 et 21, et 0 et 28 (tous $p<0-001$). À 28 jours après la seconde inoculation, il était dans la cohorte 4 µg aux jours 0 et 14 moindre que dans les cohortes aux jours 0 et 21 ($p=0-0081$) et aux jours 0 et 28 ($p=0-084$), qui montraient un volume de GMT similaire ($p=0-34$).

Le taux de séroconversion de 100 % était atteint plus vite dans le groupe âgé des 18-59 ans que dans le groupe âgé de 60 ans et plus. Plus de 75 % des patients vaccinés dans le groupe d'âge de 18 à 59 ans ont montré un taux de séroconversion après la première dose de vaccin (au quatrième jour). Le reste des sujets vaccinés ont présenté une séroconversion au 28 jour. Dans le groupe des plus de 60 ans, le taux de séroconversion des sujets ayant reçu 4 µg

et 8 µg de vaccin a atteint 100 % au vingt-huitième jour, tandis que le groupe ayant reçu la dose de 2 µg était séroconverti à 100 % au quarante deuxième jour.

Le taux d'anticorps neutralisants du groupe âgé de plus de 60 ans était plus faible que celle du groupe âgé de 18 à 59 ans. Après avoir testé différents schémas d'immunisation, Pour celui à une seule dose de 8 µg, au jour 0, les titres d'anticorps neutralisants étaient significativement plus faibles que pour les trois schémas d'immunisation à deux doses. En revanche, les titres d'anticorps neutralisants après la seconde inoculation selon le schéma de 4 µg, jours 0 et 21 étaient comparables à ceux du schéma 4 µg jours 0 et 28 mais étaient nettement plus élevés que ceux observés avec le schéma à 4 µg aux jours 0 et 14. Les résultats obtenus suggèrent que la vaccination de rappel est nécessaire pour garantir une protection plus efficace, ce qui fournit des données précieuses pour un essai de phase clinique 3 (Wang *et al.*, 2020)

En conclusion le vaccin inactivé SARS-CoV-2 BBIBP-CorV est tolérable et immunogène chez les personnes saines. Des réponses humorales élevées contre le SARS-CoV-2 ont été relevées à partir de 42 jours après la première inoculation. À partir de l'analyse des résultats et suite à notre sélection, nous avons conclu que le vaccin le plus immunogène est le vaccin inactivé BBIBP-CorV, dont la moyenne géométrique est supérieure à celle obtenue par CoronaVac, indiquant un titre d'anticorps neutralisants comparativement plus élevé.

Tableau 28: Analyse statistique de l'anticorps neutralisant GMT aux jours 0, 14, 28 et 42 du vaccin CoronaVac.

Code	V14					
Type de vaccin	Vaccin inactives					
Vaccins	CoronaVac					
Âge	60–64ans		65-69 ans		≥70 ans	
Doses administrés (phase1)	3µg	6µg	3µg	6µg	3µg	6µg
GMT 28jours après la dose1	10.0	9.7	5.5	7.4	4.0	10.5
GMT 28jours après la dose2	69.5	43.9	56.5	76.5	33.3	89.1
Doses administrés (phase2)	1.5µg	3µg	6µg	1.5µg	3µg	6µg
GMT 28jours Après la dose2	26.5	36.4	55.2	21.1	44.5	50.4
	22.7	48.2	40.2			

Tableau 29: Analyse statistique de l'anticorps neutralisant GMT aux jours 0, 14, 28 et 42 du vaccin inactivé BBIBP-CorV.

Code	V12									
Type du vaccin	Vaccin inactive									
Vaccin	BBIBP-CorV									
Phase clinique	Phase1					Phase2				
Âge	18-59 ans			≥60 ans			18-59 ≥60 ans			
Doses administrés	2µg	4µg	8µg	2µg	4µg	8µg	4µg	8µg	4µg	8µg
Moyen géométrique (jour0)	2.1189	2.1189	2.1189	22.1243	2.4898	2.3107	2.1189	2	2	2.0501
Moyen géométrique (jour14)	9.334	11.9605	12.1642	4.6744	6.9093	6.6652	/	104.8727	218.9276	/
Moyen géométrique (jour28)	22.5783	29.2805	36.7105	13.3534	18.8931	23.7415	169.4554	14.7236	282.7149	217.992
Moyen géométrique (jour42)	87.7423	211.2041	228.695	80.6666	131.4649	170.8679		/		

Conclusion

Conclusion

Le progrès scientifique n'a pas connu de développement accéléré dans le secteur biologique et médical comme celui qui concerne la pandémie de Covid-19. Le monde s'est confronté à une situation assez grave et dramatique qui a obligé les chercheurs à collaborer et s'entraider afin de minimiser les préjudices causés par cette pandémie. Des campagnes de vaccinations ont joué un rôle de prévention crucial en réduisant les cas de décès et de maladies graves provoqués par la COVID-19 et freinant sa propagation.

Selon notre analyse des résultats, les chercheurs négligent la publication de données fiables et validées relatives aux essais précliniques menés chez différentes espèces d'animaux en laboratoire, alors que ces informations sont cruciales pour la détermination des antigènes à employer afin de générer une réponse immunitaire ainsi que pour l'évaluation de l'innocuité des vaccins et leur pouvoir prophylactique. Cette opacité de données est en tout cas préjudiciable au progrès scientifique.

Concernant l'efficacité et selon les résultats de la troisième phase de l'essai clinique, les vaccins à base d'ARNm (BNT162b2 (Comirnaty) et mRNA-1273 (Spikevax) ont occupé la première place par rapport aux autres types de vaccins, avec de nettes chances chez tous les groupes d'âge pour réduire le nombre de cas d'hospitalisation et de décès attribuables au COVID-19. Sachant que le vaccin BNT162b2 (Comirnaty) développé par Pfizer-BioNTech (USA, Allemagne) a prouvé plus d'efficacité à 95.0% (90,0-97,9) contre les infections symptomatiques de SRAS-CoV-2 comparativement à d'autres vaccins précités sans égard à l'âge, au sexe, à l'origine ethnique ou aux troubles médicaux les plus souvent liés à un risque de morbidité grave des participants.

L'évaluation du profil d'innocuité et de tolérance des vaccins COVID-19 a prouvé que les deux vaccins inactivés (CoronaVac et BBIBP-CorV) étaient les plus sécurisés comparés aux autres types de vaccins, particulièrement le vaccin CoronaVac développé par la société biopharmaceutique SinoVac (Pékin, Chine). L'essai clinique de phase 1/2 a démontré le profil de ce vaccin comme étant extrêmement sécuritaire aux trois doses testées (1,5ug, 6ug et 8ug) chez tous les groupes d'âge, sans aggravation liée au dosage de l'innocuité, mais un suivi adéquat devra être assuré à long terme. En outre, tous les événements indésirables rapportés étaient d'intensité légère (grade 1) ou modeste (grade 2) à savoir locaux ou systémiques, tandis que les événements indésirables graves n'avaient aucun rapport ni avec le vaccin CoronaVac ni avec le contrôle placebo.

Nous avons également constaté en terme de pouvoir immunogène que le vaccin présentant le plus haut pouvoir immunisant est celui du vaccin inactivé BBIBP-CorV développé par l'Institut des produits biologiques de Wuhan (Sinopharm) et l'Institut des produits biologiques de Pékin chez les individus sains. Les résultats des essais cliniques de phase 1/2 indiquent que la moyenne géométrique des anticorps neutralisants générés avec ce vaccin dépasse celle d'autres vaccins. Des réponses humorales intenses vis-à-vis du SRAS-CoV-2 ont également été constatées à compter de 42 jours après la première inoculation.

Il convient de rappeler que les essais cliniques de phase III ne suffiront pas pour répondre aux nombreuses préoccupations suscitées par la performance d'un certain type de vaccins. De plus, les essais menés dans le cadre de cette recherche ne visaient pas à recruter des catégories prioritaires à la vaccination, à savoir des enfants et des femmes enceintes.

Malgré la multiplicité de publications réalisées par les experts mondiaux concernant la vaccination contre le Covid-19 accessibles via des plateformes en ligne, la réalisation de cette revue systématique pose évidemment des obstacles. Ces obstacles comprennent notamment la rareté de données scientifiques relatives à ce genre de vaccin ainsi que sa composition, sa source virale et sa modalité d'action, ou encore l'impact de caractéristiques démographiques et cliniques des volontaires sur son degré d'efficacité. Il faut savoir que le fait de joindre à cette revue systématique de la couverture vaccinale COVID-19 un grand nombre en publications est susceptible non seulement de faire évoluer les résultats mais également de lever les entraves posées à ce type de recherche.

Nous apprécions le fait que la réalisation de nouveaux travaux de recherche sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de vaccins ainsi leurs examens réglementaires contribueront à résoudre pas mal de questions cruciales qui se posent à propos de la vaccination au COVID-19 suite à son introduction. En outre, une analyse approfondie des études menées dans ce domaine de recherche est indispensable ainsi que les données scientifiques permettant une évaluation précise de la durabilité de la réponse du système immunitaire (post-vaccination), la mise en œuvre des tests visant à mesurer à large échelle l'immunité cellulaire et les données relatives à l'interchangeabilité entre divers vaccins sans compter les données concernant la stabilité des vaccins qui sont également exigées avant leur approbation, sert à fournir des informations scientifiques fiables et précises.

Bibliographie

Bibliographie

- Ali, K., Berman, G., Zhou, H., Deng, W., Faughnan, V., Coronado-Voges, M., Ding, B., Dooley, J., Girard, B., Hillebrand, W., Pajon, R., Miller, J. M., Leav, B., & McPhee, R. (2021). Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 385(24), 2241-2251.
- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109522>
- Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2—PMC.* (s. d.). Consulté 18 juin 2022, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442048/>
- Astuti, I., & Ysrafil, null. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) : An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4), 407-412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., Simmons, R., Cottrell, S., Roberts, R., O'Doherty, M., Brown, K., Cameron, C., Stockton, D., McMenamin, J., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England : Test negative case-control study. *BMJ*, 373, n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>

- Blin, A. (2021). La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(606), 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.03.019>
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19 : Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne*, 41(6), 375-389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- Cai, C., Peng, Y., Shen, E., Huang, Q., Chen, Y., Liu, P., Guo, C., Feng, Z., Gao, L., Zhang, X., Gao, Y., Liu, Y., Han, Y., Zeng, S., & Shen, H. (2021). A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Molecular Therapy*, 29(9), 2794-2805. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.001>
- Carneiro, D. C., Sousa, J. D., & Monteiro-Cunha, J. P. (2021). The COVID-19 vaccine development : A pandemic paradigm. *Virus Research*, 301, 198454. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198454>
- Chaudhary, N., Weissman, D., & Whitehead, K. A. (2021). mRNA vaccines for infectious diseases : Principles, delivery and clinical translation. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 20(11), 817-838. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>
- Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19 : Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
- Chu, L., McPhee, R., Huang, W., Bennett, H., Pajon, R., Nestorova, B., Leav, B., & mRNA-1273 Study Group. (2021). A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine*, 39(20), 2791-2799. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.007>
- Delikhoon, M., Guzman, M. I., Nabizadeh, R., & Norouzian Baghani, A. (2021). Modes of Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

- and Factors Influencing on the Airborne Transmission : A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 395.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18020395>
- El Kartouti, F. (2021). *STRATEGIE VACCINALE DANS LA LUTTE CONTRE LA COVID19*.
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/19229>
- El Sahly, H. M., Baden, L. R., Essink, B., Doblecki-Lewis, S., Martin, J. M., Anderson, E. J., Campbell, T. B., Clark, J., Jackson, L. A., Fichtenbaum, C. J., Zervos, M., Rankin, B., Eder, F., Feldman, G., Kennelly, C., Han-Conrad, L., Levin, M., Neuzil, K. M., Corey, L., ... Miller, J. (2021). Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *New England Journal of Medicine*, 385(19), 1774-1785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113017>
- Falsey, A. R., Sobieszczyk, M. E., Hirsch, I., Sproule, S., Robb, M. L., Corey, L., Neuzil, K. M., Hahn, W., Hunt, J., Mulligan, M. J., McEvoy, C., DeJesus, E., Hassman, M., Little, S. J., Pahud, B. A., Durbin, A., Pickrell, P., Daar, E. S., Bush, L., ... Gonzalez-Lopez, A. (2021). Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2348-2360.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105290>
- Fathizadeh, H., Afshar, S., Masoudi, M. R., Gholizadeh, P., Asgharzadeh, M., Ganbarov, K., Köse, Ş., Yousefi, M., & Kafil, H. S. (2021). SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness : A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 188, 740-750.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076>
- Frederiksen, L. S. F., Zhang, Y., Foged, C., & Thakur, A. (2020). The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity : Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization

- Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01817>
- Frencik, R. W., Klein, N. P., Kitchin, N., Gurtman, A., Absalon, J., Lockhart, S., Perez, J. L., Walter, E. B., Senders, S., Bailey, R., Swanson, K. A., Ma, H., Xu, X., Koury, K., Kalina, W. V., Cooper, D., Jennings, T., Brandon, D. M., Thomas, S. J., ... Gruber, W. C. (2021). Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 385(3), 239-250.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>
- Ghasemiyeh, P., Mohammadi-Samani, S., Firouzabadi, N., Dehshahri, A., & Vazin, A. (2021a). A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *International Immunopharmacology*, 100, 108162.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108162>
- Ghasemiyeh, P., Mohammadi-Samani, S., Firouzabadi, N., Dehshahri, A., & Vazin, A. (2021b). A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *International Immunopharmacology*, 100, 108162.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108162>
- Hadj Hassine, I. (s. d.). Covid-19 vaccines and variants of concern : A review. *Reviews in Medical Virology*, n/a(n/a), e2313. <https://doi.org/10.1002/rmv.2313>
- Han, X., Xu, P., & Ye, Q. (2021). Analysis of COVID-19 vaccines : Types, thoughts, and application. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(9), e23937.
<https://doi.org/10.1002/jcla.23937>
- Heath, P. T., Galiza, E. P., Baxter, D. N., Boffito, M., Browne, D., Burns, F., Chadwick, D. R., Clark, R., Cosgrove, C., Galloway, J., Goodman, A. L., Heer, A., Higham, A., Iyengar, S., Jamal, A., Jeanes, C., Kalra, P. A., Kyriakidou, C., McAuley, D. F., ... 2019nCoV-302 Study Group. (2021). Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-

19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 385(13), 1172-1183.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>

HEDIYE-BAG, D. 2021. Définition d'un cas COVID ambulatoire par le biais d'une étude narrative et d'une étude typologique d'une cohorte de 1 500 patients ambulatoires. Thèse de doctorat d'état, UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES, 113p.

Jamai Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G., & Mahmoud, M. (2020). Covid-19 : Virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15-20.

[https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(20\)30178-1](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(20)30178-1)

Kin, N., & Vabret, A. (2016). Les infections à coronavirus humains. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2016(487), 25-33. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30369-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30369-0)

Laura, Z. (2020). *Stratégie de vaccination contre la Covid-19*. 102.

Lefevre, C., Przyrowski, É., & Apaire-Marchais, V. (2020). Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualites Pharmaceutiques*, 59(599), 18-23.

<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.08.005>

Li, Y.-D., Chi, W.-Y., Su, J.-H., Ferrall, L., Hung, C.-F., & Wu, T.-C. (2020). Coronavirus vaccine development : From SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>

Mascellino, M. T., Di Timoteo, F., De Angelis, M., & Oliva, A. (2021). Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines : Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infection and Drug Resistance*, Volume 14, 3459-3476. <https://doi.org/10.2147/IDR.S315727>

Masson, E. (s. d.). *Principe de la vaccination*. EM-Consulte. Consulté 18 juin 2022, à l'adresse <https://www.em-consulte.com/article/1254770/principe-de-la-vaccination>

McArthur, D. B. (2019). Emerging Infectious Diseases. *The Nursing Clinics of North America*, 54(2), 297-311. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006>

- Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines : Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(3), 1663-1669.
- https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24877
- Missoum, S., Lahmar, M., & Khellaf, G. (2021). [Leukocytoclastic vasculitis and acute renal failure following inactivated SARS-CoV-2 vaccine]. *Nephrologie & Therapeutique*, S1769-7255(21)00566-6. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.10.006>
- Nguyen, L. H., Drew, D. A., Joshi, A. D., Guo, C.-G., Ma, W., Mehta, R. S., Sikavi, D. R., Lo, C.-H., Kwon, S., Song, M., Mucci, L. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Eliassen, A. H., Hart, J. E., Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Davies, R., Capdevila, J., ... Chan, A. T. (2020). Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community : A prospective cohort study. *medRxiv*, 2020.04.29.20084111. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084111>
- Pillaiyar, T., Wendt, L. L., Manickam, M., & Easwaran, M. (2021). The recent outbreaks of human coronaviruses : A medicinal chemistry perspective. *Medicinal Research Reviews*, 41(1), 72-135. <https://doi.org/10.1002/med.21724>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615.
- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

- Ramachandran, S., Satapathy, S. R., & Dutta, T. (2022). Delivery Strategies for mRNA Vaccines. *Pharmaceutical Medicine*, 36(1), 11-20. <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00417-5>
- Sadarangani, M., Marchant, A., & Kollmann, T. R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature Reviews Immunology*, 21(8), 475-484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>
- Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Goepfert, P. A., Truyers, C., Fennema, H., Spiessens, B., Offergeld, K., Scheper, G., Taylor, K. L., Robb, M. L., Treanor, J., Barouch, D. H., Stoddard, J., Ryser, M. F., Marovich, M. A., ... ENSEMBLE Study Group. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(23), 2187-2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
- Sadoff, J., Le Gars, M., Shukarev, G., Heerwegh, D., Truyers, C., de Groot, A. M., Stoop, J., Tete, S., Van Damme, W., Leroux-Roels, I., Berghmans, P.-J., Kimmel, M., Van Damme, P., de Hoon, J., Smith, W., Stephenson, K. E., De Rosa, S. C., Cohen, K. W., McElrath, M. J., ... Schuitemaker, H. (2021). Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 384(19), 1824-1835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201>
- Safiabadi Tali, S. H., LeBlanc, J. J., Sadiq, Z., Oyewunmi, O. D., Camargo, C., Nikpour, B., Armanfard, N., Sagan, S. M., & Jahanshahi-Anbuhi, S. (2021). Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(3), e00228-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20>

- Salian, V. S., Wright, J. A., Vedell, P. T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E. M., Kalari, K. R., & Kandimalla, K. K. (2021). COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Molecular Pharmaceutics*, *18*(3), 754-771. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19 : A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, *13*(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
- Sharma, O., Sultan, A. A., Ding, H., & Triggle, C. R. (2020). A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Frontiers in Immunology*, *11*, 585354. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>
- Tregoning, J. S., Brown, E. S., Cheeseman, H. M., Flight, K. E., Higham, S. L., Lemm, N.-M., Pierce, B. F., Stirling, D. C., Wang, Z., & Pollock, K. M. (2020). Vaccines for COVID-19. *Clinical and Experimental Immunology*, *202*(2), 162-192. <https://doi.org/10.1111/cei.13517>
- Uddin, M. N., & Roni, M. A. (2021). Challenges of Storage and Stability of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, *9*(9), 1033. <https://doi.org/10.3390/vaccines9091033>
- Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*, *96*(1142), 753-758. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Borat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., ... Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19

vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99-111.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., Xu, W., Zhao, Y., Li, N., Zhang, J., Liang, H., Bao, L., Xu, Y., Ding, L., Zhou, W., Gao, H., Liu, J., Niu, P., Zhao, L., ... Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713-721.e9.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>

Wu, Z., Hu, Y., Xu, M., Chen, Z., Yang, W., Jiang, Z., Li, M., Jin, H., Cui, G., Chen, P., Wang, L., Zhao, G., Ding, Y., Zhao, Y., & Yin, W. (2021). 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. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), 803-812.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7)

Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., Han, W., Chen, Z., Tang, R., Yin, W., Chen, X., Hu, Y., Liu, X., Jiang, C., Li, J., Yang, M., Song, Y., Wang, X., Gao, Q., & Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years : A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(2), 181-192.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)

Sites Web

Anonym1

https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html

Anonym2

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html#:~:text=VAE>

[RS%20is%20a%20national%20vaccine,of%20adverse%20events%20for%20vaccines.&text=VAERS%20accepts%20reports%20from%20anyone,healthcare%20providers%20and%20vac cine%20manufacturers.](#)

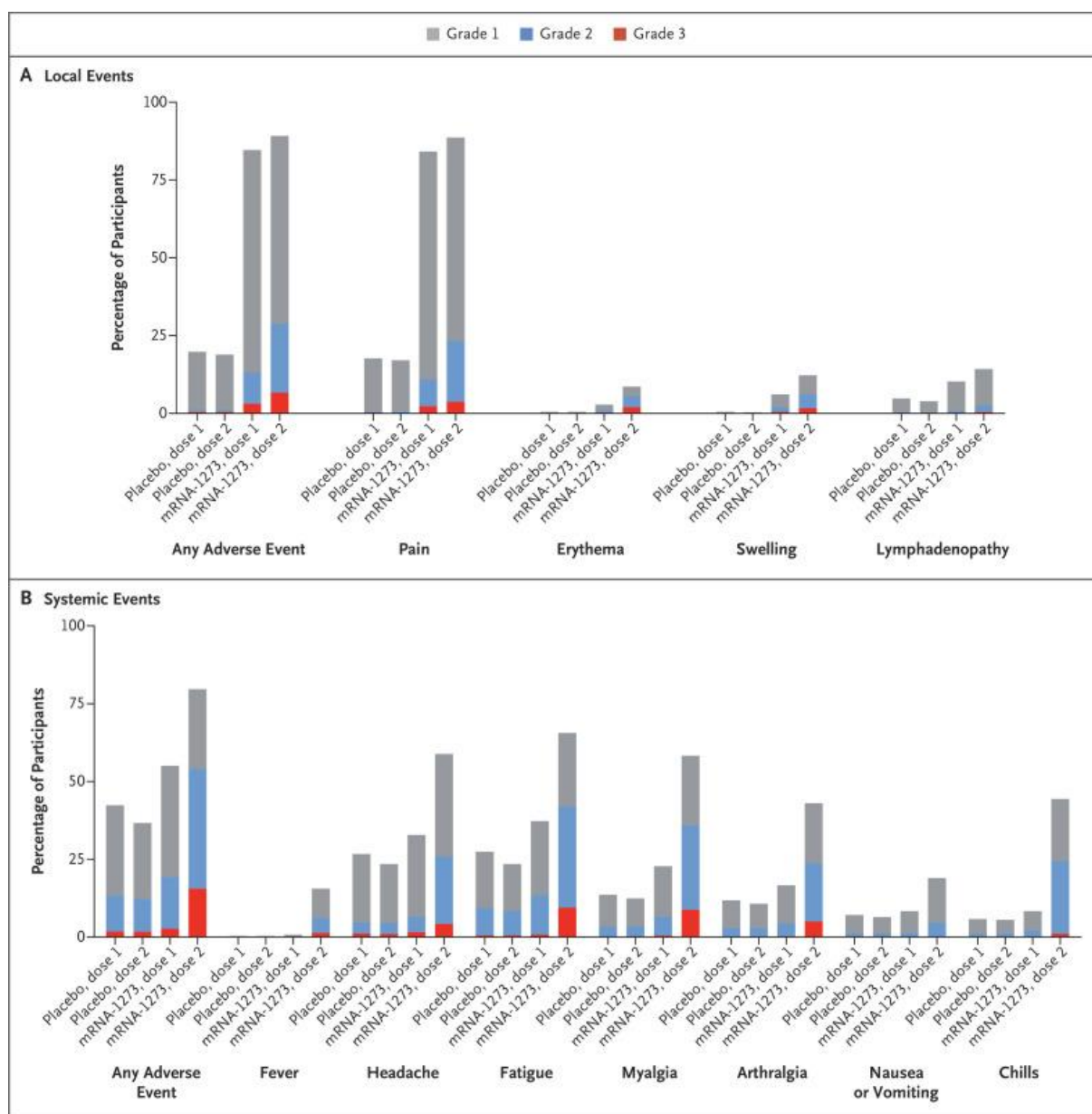
Anonym3

<https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>

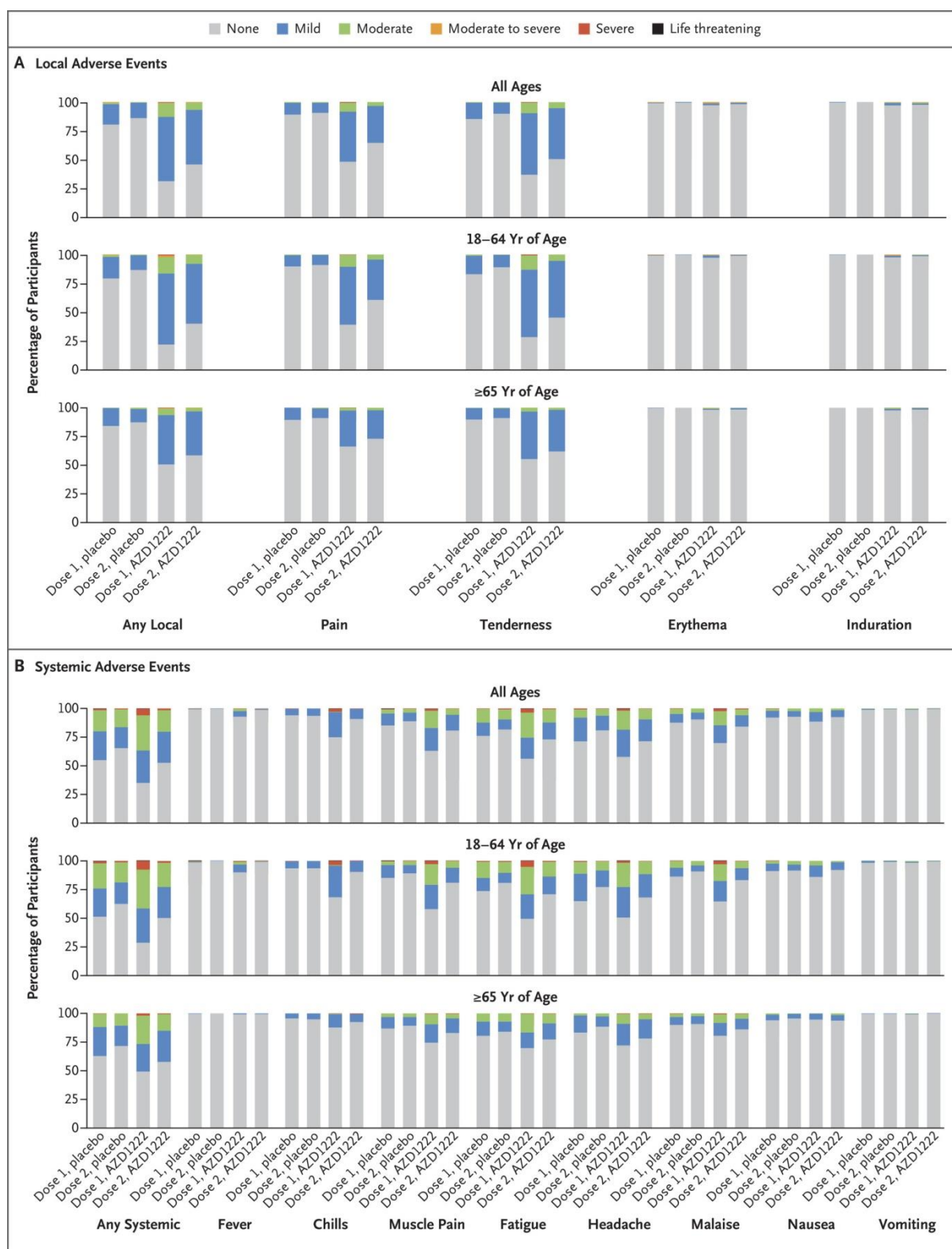
Anonym4

<https://www.who.int/fr>

Annexes



Annexe. Histogramme représentant le pourcentage des participants qui avaient des événements indésirables locaux ou systémiques durant les 7 jours suivant la première ou la deuxième injection du placebo ou du vaccin mRNA-1273.



Annexe: Histogramme représentant les réactions systémiques suivant l'injection du vaccin AZD1222.

المخلص

كان وباء COVID-19 مرضًا معديًا ناجمًا عن فيروس كورونا جديد (nCoV-2019) تم تسميته مؤخرًا من قبل اللجنة الدولية للتصنيف الفيروسي المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (Coronavirus 2 SARS-CoV-2). نظرًا لانتشاره السريع وزيادة معدل الوفيات، حيث نشأت أزمة بشرية وصحية تتطلب تدخلات غير مسبوقه من قبل السلطات في جميع أنحاء العالم. نظرًا للخسائر البشرية والاقتصادية العالمية الناجمة عن COVID-19، لذلك تطوير ونشر لقاحات فعالة وأمنة ضد هذا الفيروس بات أمر ضروري بغرض الحد من شدة الحالة الوبائية وحماية الأفراد الأكثر ضعفًا وتعرضًا للعدوى. هدفت دراستنا إلى إجراء تحليل مقارن وإحصائي للبيانات المتعلقة بفعالية وسلامة ومناعة أنواع مختلفة من لقاحات COVID-19 (BNT162b2 / mRNA1273 / CoronaVac / BBIBP-CorV / AZD1222 / Janssen Ad26.CO2.S / NVX-CoV2373) خلال المراحل 1-3 من التجارب السريرية. خلال الفترة الممتدة بين 15 فبراير إلى 15 أبريل 2022، قمنا بانتقاء 22 منشورًا علميًا تمت مراجعتها وفقًا لإرشادات PRISMA من قاعدة بيانات Pubmed. وفقًا للنتائج التي تم الحصول عليها خلال المرحلة الثالثة من التجارب السريرية، فقد أثبت لقاح (mRNA Comirnaty) فعاليته بنسبة تزيد عن 95.0% (90.0-97.9) ضد عدوى و أعراض SARS-CoV-2 مقارنة باللقاحات الأخرى المذكورة أعلاه. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت التجربة السريرية المرحلة 2/1 أن اللقاح الأكثر أمانًا هو لقاح CoronaVac المعطل بينما اللقاح الذي يوفر أعلى استجابة مناعية هو لقاح BBIBP-CorV المعطل. وفقًا للنتائج التي تم الحصول عليها يجب نشر مقالات علمية جديدة أكثر في هذا المجال البحثي و توفير البيانات العلمية المتعلقة بشكل خاص بطريقة عمل الأنواع المختلفة من لقاحات COVID-19 وكذلك العوامل الرئيسية التي تؤثر على خصائصها من حيث الفعالية والأمان والمناعة، من أجل معالجة هذا الموضوع بشكل أفضل.

الكلمات المفتاحية: الوباء، COVID-19، 2019-nCoV، SARS-CoV2، أنواع اللقاحات، اللقاحات، BNT162b2 (Comirnaty)، mRNA1273، CoronaVac، BBIBP-CorV، AZD1222، Janssen Ad26.CO2.S، NVX-CoV23، المراحل السريرية (I / II / III)، دراسة منهجية، PRISMA، الفعالية، السلامة، الاستمناع.

Résumé

La pandémie COVID-19 était une maladie infectieuse émergente due à un nouveau coronavirus (2019-nCoV) récemment nommé par la Commission internationale de taxonomie virale Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). À cause de sa propagation rapide et sa mortalité accrue, une crise humaine et sanitaire a été déclenchée nécessitant des interventions sans précédent des autorités à travers le monde. Vu les pertes humaines et économiques mondiales qu'a provoqué le COVID-19, Le développement et le déploiement de vaccins efficaces et sécurisés contre ce virus est indispensable afin de limiter la gravité de la situation pandémique tout en protégeant les individus les plus vulnérables. Notre étude visait à réaliser une analyse comparative et statistique des données relatives à l'efficacité, la sécurité ainsi que l'immunogénicité de différents types de vaccins COVID-19 (BNT162b2, mRNA1273, CoronaVac, BBIBP-CorV, AZD1222, Janssen Ad26.CO2.S et NVX-CoV2373) à partir des essais cliniques de phase 1-3. Depuis le 15 février au 15 avril 2022, nous avons sélectionné 22 publications scientifiques examinées selon les directives PRISMA à partir de la base de données Pubmed. Selon les résultats obtenus durant la troisième phase des essais cliniques, le vaccin à base d'ARNm BNT162b2 (Comirnaty) a prouvé plus d'efficacité à 95,0% (90,0-97,9) contre les infections symptomatiques du SRAS-CoV-2 par rapport aux autres vaccins précités. De plus, l'essai clinique de phase 1/2 a démontré que le vaccin extrêmement sécurisé est le vaccin inactivé CoronaVac tandis que le vaccin dont le pouvoir immunogène était le plus élevé est celui du vaccin inactivé BBIBP-CorV. Les résultats obtenus suggèrent que des nouvelles publications scientifiques dans ce domaine de recherche doivent être menées sur les données scientifiques relatives notamment au mode de fonctionnement des différents types de vaccins COVID-19 ainsi que les facteurs clés qui influencent leurs propriétés en termes d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité, afin de mieux aborder cette thématique.

Mots clés : Pandémie, COVID-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2, types de vaccins, vaccins, BNT162b2 (Comirnaty), mRNA1273, CoronaVac, BBIBP-CorV, AZD1222, Janssen Ad26.CO2.S, NVX-CoV23, phases cliniques (I/II/III), étude systématique, PRISMA, Efficacité, Sécurité, Immunogénicité.

Abstract

The COVID-19 pandemic was an emerging infectious disease caused by a new coronavirus (2019-nCoV) recently named by the International Commission on Viral Taxonomy as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Due to its rapid spread and increased mortality, a human and health crisis was triggered requiring unprecedented interventions by authorities worldwide. Given the global human and economic losses caused by COVID-19, the development and deployment of effective and safe vaccines against this virus is essential to limit the severity of the pandemic situation while protecting the most vulnerable individuals. Our study aimed to perform a comparative and statistical analysis of efficacy, safety, and immunogenicity data of different types of COVID-19 vaccines (BNT162b2, mRNA1273, Coronavac, BBIBP-CorV, AZD1222, Janssen Ad26.CO2.S, and NVX-CoV2373) from phase 1-3 clinical trials. From February 15 to April 15, 2022, we selected 22 scientific publications reviewed according to PRISMA guidelines from the Pubmed database. According to the results obtained during the third phase of the clinical trials, the BNT162b2 mRNA vaccine (Comirnaty) demonstrated 95.0% (90.0-97.9) greater efficacy against symptomatic SARS-CoV-2 infections compared to the other vaccines mentioned above. In addition, the Phase 1/2 clinical trial demonstrated that the vaccine with the highest safety was the inactivated CoronaVac vaccine while the vaccine with the highest immunogenicity was the inactivated BBIBP-CorV vaccine. The results obtained suggest that new scientific publications in this field of research should be conducted on the scientific data related to, among other things, the mode of operation of the different types of COVID-19 vaccines as well as the key factors that influence their properties in terms of efficacy, safety and immunogenicity, in order to better address this issue.

Keywords: Pandemic, COVID-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2, vaccine types, vaccines, BNT162b2 (Comirnaty), mRNA1273, CoronaVac, BBIBP-CorV, AZD1222, Janssen Ad26.CO2.S, NVX-CoV23, clinical phases (I/II/III), systematic review, PRISMA, Efficacy, Safety, Immunogenicity.