

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021-2022

N°6

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Lou DANA née le 31/01/1998 à NEUILLY-SUR-SEINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04 FEVRIER 2022

**« COVID-19 : EXPLOITS ET DÉFIS DE CONCEVOIR UN VACCIN EN TEMPS DE
PANDÉMIE – RÉTROSPECTIVE 2020-2021 »**

JURY

Présidente :

Pr Isabelle DIMIER-POISSON, PU, UFR TOURS

Membres :

Pr Philippe ROINGEARD, PU-PH, CHRU TOURS

Pr Denys BRAND, PU-PH, CHRU TOURS

Dr Lynda HANDALA, AHU, CHRU TOURS

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

DELAYE
DENEVAULT
DOUZIECH-EYROLLES
DUMAS
GERMON
GLEVAREC
HERVE-AUBERT
JUSTE
LAJOIE
LANOUE
MARC
MARCHAIS
MAVEL
MUNNIER
OMBETTA-GOKA
LOUDIN
PASQUALIN
PRIE
RESPAUD
SOUCE
TAUBER
VELGE-ROUSSEL
VERCOUILLIE
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Pierre-Olivier
Caroline
Laurence
Jean-François
Stéphanie
Gaëlle
Katel
Matthieu
Laurie
Arnaud
Jillian
Hervé
Sylvie
Emilie
Jean-Edouard
Audrey
Côme
Gildas
Renaud
Martin
Clovis
Florence
Johnny
Jackie
Emilie
Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
 BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
 PHARMACIE GALENIQUE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 PHARMACIE GALENIQUE
 CHIMIE ORGANIQUE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 PHARMACOLOGIE
 CHIMIE ORGANIQUE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON **Sylvie** INSERM

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC **Marie-Noëlle** INRA
MOIRE **Nathalie** INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN **Susan** ANGLAIS

3 AHU

FOUCAULT **Amélie** HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD **Laura** PHARMACIE CLINIQUE
MARLET **Julien** MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET **Kevin** BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH **Abderrazzak** BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF **Zineb** FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES **Valentin** BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 04 Février 2022

L'étudiant

Mlle Lou DANA

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

Premièrement, je tiens à remercier toutes celles et ceux qui me font l'honneur d'évaluer ce travail.

  Madame le Professeur Isabelle Dimier-Poisson,

Je vous remercie d'honorer ma thèse en président cette soutenance. Vous faites partie de ces femmes sur lesquelles nous souhaitons prendre exemple, aussi inspirante que brillante. Merci pour cela.

  Madame le Docteur Lynda Handala,

Je te remercie de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail si important à mes yeux. Merci pour ces nombreuses heures de relecture, tes précieux conseils, ton  il avis  mais aussi pour ta patience et ton implication. Ce fut un vrai plaisir et honneur de travailler avec toi, une virologue excellente. Je t'en suis profondément reconnaissante Lynda.

  Monsieur le Professeur Philippe Roingeard,

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait découvrir puis adorer la virologie : depuis vos premiers cours en Paces en passant par mon mémoire et enfin, jusqu'à cette thèse, votre passion a été virulente. Vous êtes l'un de ces professeurs qui me restera gravé à jamais. Merci pour votre confiance, votre bienveillance et votre soutien. Soyez assuré de ma gratitude des plus sincères.

  Monsieur le Docteur Denys Brand,

Je vous remercie d'avoir accepté d'accompagner et de juger la qualité de ce travail. Je ne pensais pas que vos cours sur les vaccins me soient si précieux et déterminant, ils ont été un véritable tournant. Merci pour tout Dr. Brand.

Je souhaite ensuite remercier tous ceux qui ont fait de ces années d'études, une superbe aventure.

  mes deux parents,

Aussi incroyables et uniques que vous êtes, je ne serai pas celle que je suis sans votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible et notre complicité.

  mon père,

Médecin passionné, chercheur révolutionnaire, entrepreneur idéaliste, écrivain de demain, ...   toutes ces étiquettes, celle qui te va le mieux est celle de mon père.   toi mon Dadou d'amour,

sans qui je ne serai pas là, qui m'a dit il y a 6 ans de choisir Pharmacie au lieu de Médecine. Moi qui ai toujours voulu suivre tes pas, le meilleur choix de ma vie a été celui de choisir les miens, avec toi.

  ma mère,

La plus exceptionnelle de toutes. Celle qui m'encourage, crois en moi, et me pousse à toujours aller plus loin sans avoir peur de rien. Tu es un exemple, celle à qui je dis tout et sur qui je peux compter par-dessus tout, bien que tu sois toujours trop loin et que tu ne comprennes pas tout   mon vocabulaire de pharmacien. Merci mon étoile qui brille dans le ciel.

  ma famille dont je suis si fière,

Mes deux superbes grands-mères, Monette & Nani, mes chers grand-pères Jean-Pierre et François, ma tante adorée Céline, et mon petit frère chéri Milos, ma tendre nièce Manon et mon jolie Mathis... Aussi aimant et présent que vous l'êtes, je vous remercie pour vos fidèles encouragements et pour être toujours si fière de moi.

  mon grand frère Sébastien,

Merci de veiller sur moi depuis tant d'années. Tu es un frère génial et un père merveilleux, merci d'être un aussi bon exemple.

  ma tante Muriel, à ma cousine Charlotte,

Je vous remercie pour votre amour et votre grain de folie. Vous êtes exceptionnelles, et ces années de pharmacie sont aussi grâce à lui.

  mon Paul,

Mon pilier, mon tout, mon Muuu, je te remercie d'avoir vécue cette thèse avec moi, du début jusqu'à sa fin. Merci pour tout ce soutien et cet amour. Il n'en serait rien sans toi.

  mes « Nanas » de Pharma, ma Phamille, mes amies d'amour de Tours,

Merci pour toutes ces années justes mémorables !   nos heures de révisions interminables à la BU et à nos secs, chaque péripétie à la Lou a été vécue grâce   vous. Que nos aventures d'hier soient aussi incroyables que celles de demain !

  toutes mes plus belles amitiés,

Cannoises, Saint-Amandaises, Monégasques, Parisiennes comme HECiennes, le sang de la

veine, mon dieu que je vous aime ! Merci d'être aussi importants et présents à mes yeux, j'ai une chance incroyable de tous vous avoir.

À tous ceux qui ont croisé mon chemin pendant ces années de pharmacie, je vous dis un grand et sincère merci.

Enfin,

Je dédie cette thèse à mon oncle Frédérique, si grand pharmacien, pour qui j'honorerai le serment de Galien.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

I. LA PANDÉMIE DE LA COVID-19

- A. Crise sanitaire mondiale : Chronologie
- B. Rappels de virologie
 - a. Phylogénie
 - b. Structure du SARS-CoV-2
 - c. Génome du SARS-CoV-2
 - d. Modes de transmission
 - e. Tropisme cellulaire
 - f. Cycle viral
 - g. Variabilité génétique et mutation
- C. La COVID-19
 - a. Physiopathologie
 - 1) COVID-19 légère
 - 2) COVID-19 sévère
 - 3) COVID-19 atypiques
 - b. Les comorbidités
 - c. Marqueurs de virologie et techniques de biologie médicale
 - 1) Diagnostic direct
 - 1. RT-PCR
 - 2. Test antigénique
 - 3. Techniques de criblage
 - 4. Séquençage
 - 2) Diagnostic Indirect
 - 3) Stratégies diagnostiques
- D. Essais et prise en charge thérapeutiques
 - a. Antiviraux
 - b. Anticorps monoclonaux
 - c. Plasmathérapie
 - d. Traitements symptomatiques
 - 1) COVID-19 légère à modérée
 - 2) COVID-19 sévère
 - e. Traitements prophylactiques
- E. Gestion politique et santé publique
- F. La stratégie vaccinale : une solution contre la COVID-19 ?

II. LA COURSE AUX VACCINS ANTI-COVID-19

- A. La Vaccination
 - a. Généralités
 - b. Développement vaccinal
 - c. Développement des vaccins anti-COVID-19
- B. Les Différents vaccins utilisés sur le marché mondial
 - a. Généralités
 - b. Vaccins   ARN messenger

- c. Vaccins à vecteur viral non répliatif
- d. Vaccin à virus entier inactivé

- C. Les vaccins en cours de développement
- D. Achat, Production, Distribution
- E. Administration
- F. État d'avancement de la vaccination

CONCLUSION

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

INDEX DES ILLUSTRATIONS

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Nombre de cas de COVID-19 rapportés hebdomadairement par les régions de l'OMS et nombre de décès dans le monde, le 4 avril 2021.

Figure 2. Pourcentage de la population mondiale ayant reçu un schéma vaccinal complet, de décembre 2020 au 6 juillet 2021

Figure 3. Structure du SARS-CoV-2

Figure 4. Organisation du génome viral du SARS-CoV-2

Figure 5. Cycle viral du SARS-CoV-2

Figure 6. Répartition géographique des variants

Figure 7. Fréquence de répartition des variants COVID-19 de décembre 2020 à 2021

Figure 8. Représentation des formes de COVID-19

Figure 9. Évolution de la COVID-19 modérée

Figure 10. Évolution de la COVID-19 sévère

Figure 12. Complications médicales de la COVID-19

Figure 13. Cinétique de la COVID-19 et stratégies diagnostiques

Figure 14. Politique de dépistage de la COVID-19 dans le monde

Figure 15. Nombre total de tests COVID-19 effectués dans le monde au 28 Mai 2021

Figure 16. Nombre de patients par jour dans les services du CHRU de Tours depuis mars 2020

Figure 17. Impact de la crise sanitaire COVID-19 sur la mobilité humaine

Figure 18. Fonctionnement schématisé d'un vaccin

Figure 19. Nombre de personnes infectées par le poliovirus pour 100 000 habitants, aux États-Unis, à travers les ans.

Figure 20. Schéma comparatif des mécanismes d'action des vaccins à ARNm et à adénovecteur

Figure 21. Fonctionnement d'un vaccin à adénovecteur

Figure 22. Proportion des vaccins candidats anti-COVID-19 en fonction de leur plateforme vaccinale dans le monde, le 15 décembre 2021

Figure 23. Schéma récapitulatif des vaccins anti-COVID-19 en développement le 8 décembre 2021

Figure 24. Nombre cumulé de doses de vaccin sécurisées et fournies avec le financement des donateurs de l'AMC COVAX pour 2021

Figure 25. Nombre de doses de vaccin disponibles via COVAX pour 2021-2022

Figure 26. Budget et déficit de financement d'ACT-Accelerator par pilier au 3 septembre 2021 (millions de dollars US) concernant ses objectifs à attendre pour fin 2021

Figure 27. Doses de vaccins anti-COVID-19 administrées pour 100 habitants en fonction des types de revenus économiques des états, de décembre 2021 à fin décembre 2022

Figure 28. Nombre de doses de vaccins anti-COVID-19 administrées, le 1^{er} juin et 29 décembre 2021

Figure 29. État de la vaccination dans le monde le 1^{er} juin 2021

Figure 30. Part des personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-COVID-19, le 29 décembre 2021

Figure 31. Livraison de doses de vaccins anti-COVID-19 réceptionnées par la France en 2021 et celles officiellement prévues pour 2022

Figure 32. Tension hospitalière, nombre de personnes hospitalisées pour la COVID-19 par jours

Figure 33. Répartitions des variants parmi les cas positifs, 31 décembre 2021

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I. Moyens préventifs contre la transmission du SARS-CoV-2

Tableau II. Classification des variants dit de préoccupants (VOC), décembre 2021

Tableau III. Anticorps monoclonaux anti-COVID-19 potentiellement disponibles dans le monde, juin 2021

Tableau IV. Les phases cliniques

Tableau V. Les étapes de la fabrication d'un vaccin

Tableau VI. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19

Tableau VII. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19 homologués dans l'union européenne en décembre 2021

Tableau VIII. Comparaison des vaccins anti-COVID-19 à ARNm

Tableau IX. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19 à adénovecteur

Tableau X. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19 à virus inactivé

Tableau XI. Répartition des vaccins distribués et administrés en Hongrie, le 20 décembre 2021

Tableau XII. État de l'avancement de la vaccination dans le monde et ses principales régions, le 01 juin 2021 et le 31 décembre 2021

Tableau XIII. État de la vaccination en France le 29 décembre 2021

INDEX DES ANNEXES

Annexe I. Classification et position du SARS-CoV-2 dans l'arbre phylogénétique du genre Coronavirus

Annexe II. Cinétique de la COVID-19 et stratégies diagnostiques

Annexe III. Schéma d'orientation de test COVID-19 en France

Annexe IV. Calendrier vaccinale en France

Annexe V. Différences de développement d'un vaccin traditionnel et d'un vaccin en temps de pandémie

Annexe VI. Statut des vaccins COVID-19 en cours d'évaluation par l'OMS, le 23 décembre 2021

Annexe VII. Les différentes étapes logistiques de livraison des vaccins COVID-19

Annexe VIII. Total de doses de vaccin anti-COVID-19 administrés entre le 1^{er} décembre 2020 et le 29 décembre 2021

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE2 = Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
 ACT accelerator = Accélérateur d'accès aux outils de lutte contre la COVID-19
 ADN = Acide désoxyribonucléique
 AMM = Autorisation de mise sur le marché
 ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament
 ARN = Acide ribonucléique
 ARNm = ARN messenger
 ARS = Agence régionale de santé
 ASMR = Amélioration du service médical rendu
 ATUc = Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
 AVAT = African Vaccine Acquisition Trust (organisme d'acquisition de vaccins pour l'Afrique)
 BPCO = Bronchopneumopathie obstructive chronique
 CEPI = Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies)
 CEPS = Comité économique des produits de santé
 CHRU = Centre hospitalier régional universitaire
 CLIA = Chemiluminescent immunoassay (Immunodosage en chimioluminescence)
 CMV = Cytomégalo virus
 COVAX = COVID-19 Vaccines Global Access
 COVID-19 = Maladie à coronavirus 2019 (SARS-CoV-2)
 CRPV = Centre régional de pharmacovigilance
 CRT = Complexe réplicase-transcriptase
 CSH = Cellule souche humaine
 DCGI = Drugs Controller General of India (Organisme national indien de réglementation des médicaments)
 DTC = Diphtérie-tétanos-coqueluche
 EHPAD = Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
 ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay (Dosage immunoenzymatique)
 EMA = Agence européenne du médicament
 EUA = Autorisation urgente d'utilisation
 FDA = Food and drug administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)
 FP = peptide de fusion
 GAVI = Alliance internationale pour le vaccin
 GloPID-R = Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (Collaboration mondiale en matière de recherche pour la préparation aux maladies infectieuses)
 HAS = Haute autorité de santé
 HCSP = Haut conseil de santé publique
 Hib = *Haemophilus influenzae* b
 Ig = Immunoglobuline
 IMC = Indice de masse corporel
 ICMRA = International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments)
 UA = Union africaine
 ISARIC = International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (Consortium international des infections aiguës respiratoires et des infections émergentes)

LVMH = Louis Vuitton Moët Hennessy
 MERS-CoV = Middle East respiratory syndrome coronavirus (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient)
 MIS-A = Syndrome inflammatoire multisystémique chez l'adulte
 NGS = Séquençage de nouvelle génération
 NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Institut national des allergies et des maladies infectieuses)
 NIH = National Institutes of Health (Instituts américains de la santé)
 NLM = National Library of Medicine (Bibliothèque américaine de médecine)
 NMA = Network Meta-Analysis (Méta-analyse en réseau)
 NMDA = National Medical Products Administration (Administration nationale des produits médicaux)
 NTD = Domaine N-terminal
 NYHA = Classification de l'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association
 O₂ = dioxyde d'oxygène
 OMS = Organisation mondiale de la santé
 ORF = Open reading frame (Cadre de lecture ouvert)
 ORF1a = Gène ORF1a
 OxCGRT = Oxford COVID-19 Government Response Tracker (traqueur de suivi des réponses gouvernementales à la COVID-19 par Oxford)
 PA = Pression artérielle
 PaO₂ = Pression partielle d'oxygène
 PIMS = Syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique
 PSPR = Plan stratégique de préparation et de riposte
 pp1a = Polyprotéine 1a
 pp1ab = Polyprotéine 1ab
 PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance)
 PNUD = Programme des Nations Unies pour le développement
 Projet ACCESS = vACcine COVID-19 monitoring readinESS (projet de surveillance de l'état de préparation des vaccins contre la COVID-19)
 PSUR = Periodic safety update report (Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité)
 RAA = Système rénine-angiotensine -aldostérone
 RBD = Receptor binding domain (Domaine de liaison au récepteur)
 ROR = rougeole-oreillon-rubéole
 RT-LAMP = *Reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification* (technique de transcription inverse et d'amplification génomique médiée par les boucles)
 RT-PCR = reverse transcription-polymerase chain reaction (technique de transcription inverse et d'amplification génomique par réaction de polymérisation en chaîne)
 Russian NRA = National rifle association of Russia
 SARS-CoV = Severe acute respiratory syndrome coronavirus (Coronavirus du syndrome respiratoire aiguë sévère)
 SCA = Syndrome coronarien aiguë
 SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë
 SMR = Service médical rendu
 SpO₂ = Saturation pulsée en dioxygène
 SRF = Solidarity Response Fund (Fond de réponse solidaire)
 TMPRSS2 = Transmembrane protease serine 2 (Protéase transmembranaire à sérine 2)
 UE = Union européenne
 UNCAM = Union nationale des caisses d'assurance maladie

UNICEF = Fonds des Nations unies pour l'enfance

USLD = Unité de soin de longue durée

USPPI = Urgence de santé publique internationale

VIH = Virus de l'immunodéficiency humaine

VOC = Variant of concern (variant préoccupant)

VOI = Variant of interest (variant d'intérêt)

VUM = Variant under monitoring (variant sous surveillance)

INTRODUCTION

Historiquement, les années 2020 et 2021 seront marquées par la pandémie de la COVID-19, maladie respiratoire à coronavirus responsable de plus de 5,4 millions de décès dans le monde (1).

Nous allons discuter de ce challenge unique qui a été de concevoir des vaccins efficaces et sûrs dans des conditions particulières et cela, en moins d'une année. De la recherche fondamentale sur SARS-CoV-2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigüe sévère) au développement vaccinal et à son administration aux quatre coins du monde, chaque étape a été un défi aux nombreuses contraintes. La collaboration entre l'industrie pharmaceutique, la communauté scientifique et les instances gouvernementales internationales ont permis de développer plusieurs vaccins et de débiter les administrations en décembre 2020. A la fin de l'année 2021, plus de 4 milliards de personnes ont reçu au moins une dose de vaccin dans le monde (2,3).

I. LA PANDÉMIE DE LA COVID-19

A. Crise sanitaire mondiale : Chronologie

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie de cause inconnue, supposée virale, a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) (4). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'annonce le 5 janvier 2020 : 44 patients signalés par les autorités nationales chinoises sont atteints de pneumonie d'étiologie inconnue, dont 11 patients dans un état grave (5).

Il a fallu attendre le 7 janvier pour que cet agent infectieux soit identifié : un nouveau virus appartenant à la famille des coronavirus et inconnu jusqu'alors, qui fut nommé 2019-nCoV puis **SARS-CoV-2**. Il est l'agent responsable de ce que nous appellerons plus tard : la COVID-19 (*CORonaVirus Disease 2019*), maladie infectieuse respiratoire à coronavirus (6,7).

Suite au séquençage génétique complet du SARS-CoV-2 par la Chine, la séquence génomique complète a pu être transmise à l'OMS le 12 janvier (8), ce qui a servi de base à la conception de tests PCR (Polymerase Chain Reaction) de diagnostic spécifique dans le monde entier. Cet outil primordial a permis de suivre la propagation de cette infection au-delà des frontières. En effet, les premiers cas positifs en dehors de la Chine, ont été détectés 10 jours après le premier cas chinois : tels qu'en Thaïlande, en Australie et jusqu'en Europe avec la France (9,10).

Le 23 janvier, la Chine est le premier pays au monde à imposer une quarantaine pour limiter la propagation grâce à l'isolement social de millions de personnes(5,11). En effet, la COVID-19 serait une zoonose transmise à l'Homme qui se propagerait *via* une transmission interhumaine essentiellement aérienne (12). Cette décision politique dite de santé publique a ensuite été progressivement adoptée par l'ensemble des pays du monde sous forme de confinement plus ou moins total, généralement accompagné de la fermeture des établissements scolaires et des commerces non essentiels, de la mise en place du télétravail, de l'obligation du port du masque et du respect strict des gestes barrières, tel qu'observé en Italie, dès le 10 mars 2020 et en France, le 16 mars (13).

Le 30 janvier 2020, le directeur général de l'OMS déclare que la flambée du nouveau coronavirus constitue une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI), soit la sixième depuis 2005 après celle de la grippe A (H1N1) en 2009 ou encore de celle du virus Ebola en 2014 (11,14). Dans son rapport de situation de ce même jour, l'OMS signale un total de 7818 cas confirmés dans le monde, dont 82 cas signalés dans 18 autres pays que la Chine. L'évaluation du risque par l'OMS le considère comme très élevé pour la Chine et comme élevé au niveau mondial (11). Puis, le 11 mars, elle est officiellement qualifiée de pandémie par l'OMS, c'est-à-dire une épidémie qui est étendue à toute la population d'un continent, voire au monde entier (15).

Le 4 avril 2020, l'OMS signalait que plus d'un million de cas positifs au virus de la COVID-19 avaient été confirmés dans le monde, soit une augmentation de plus de dix fois en moins d'un mois, et plus de 150 000 décès (15,16) (Figure 1). Un an plus tard, à l'échelle mondiale, 130 millions de cas positifs ont été signalés, dont plus de 2,8 millions de décès (17).

Enfin, plus de deux ans après le début de l'épidémie, fin décembre 2021, il y a plus de 5,4 millions de décès dû à la COVID-19 et près de 290 millions de cas positifs dans le monde (3,18).

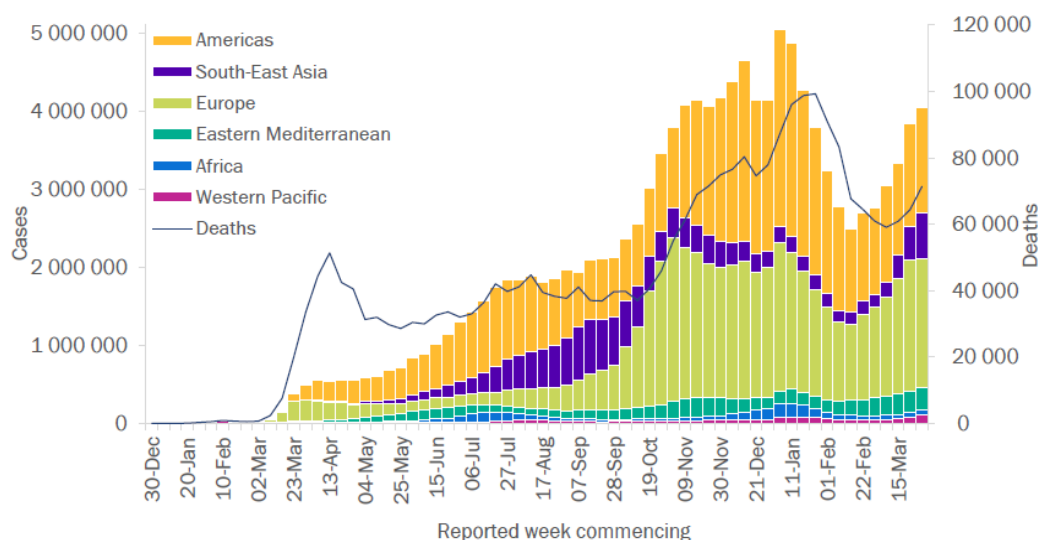


Figure 1. Nombre de cas de COVID-19 rapportés hebdomadairement par les régions de l'OMS et nombre de décès dans le monde, le 4 avril 2021. Nous observons une augmentation du nombre de cas positif à la COVID-19 par vagues entre Mars 2020 et Mars 2021. Le taux de décès est en corrélation avec le nombre de cas positif, avec un pic important de plus de 2 millions de décès le 13 avril 2020.

En parallèle, la communauté scientifique menait ses recherches de manière intensive afin de caractériser au plus vite le SARS-CoV-2, de comprendre les pathologies causées par ce nouvel agent infectieux, de trouver des solutions pour la prise en charge de la COVID-19 : des traitements et de potentiels vaccins. Tout était à découvrir : de la pathogenèse du virus à sa transmissibilité. Tout était à faire : de la surveillance épidémiologique aux essais cliniques.

L'OMS quant à elle, a partagé le Plan stratégique de préparation et de riposte (PSPR) de la communauté internationale en février 2020, a lancé en mars Le Fonds de solidarité pour lutter contre la COVID-19 à l'échelle mondiale et a mis en place l'essai clinique international "SOLIDARITY" afin de générer des données mondiales afin de trouver de potentiels traitements de la COVID-19 (18–20). L'OMS et ses partenaires ont lancé en avril 2020 l'accélérateur ACT (ACT *accelerator*), qui est un dispositif collaboratif international pour accélérer le développement, la production et l'accès équitable aux vaccins, aux outils diagnostiques et thérapeutiques contre la COVID-19 (5,21).

Ce même mois, une plateforme européenne de données COVID-19 (*COVID-19 Data Portal*) est lancée par la Commission Européenne pour faciliter le partage et l'analyse de données libres d'accès et pour accélérer la recherche sur le SARS-CoV-2 (22). Tandis qu'au niveau international, c'est la plateforme en open-data GISAID qui recueille les données de séquençage

du génome du virus et épidémiologiques. Ces informations sont à leur tour exploitées par le projet en accès libre NextStrain (23,24).

Des revues scientifiques comme *The Lancet* et *Science* donnèrent libre accès à leurs publications sur la COVID-19 (25). Le fait que ce virus soit inconnu jusqu'alors et que la situation sanitaire soit une urgence médicale planétaire eut comme conséquence une production de contenu scientifique et d'informations importante requérant une solide organisation et des collaborations.

Par conséquent, en plus d'offrir un espace épargné par les contaminations, le digital a eu un impact considérable dans la gestion de la crise sanitaire et du développement des vaccins anti-COVID-19 car il a été un outil primordial dans les échanges nationaux et internationaux. Par exemple, le 24 avril 2020, se tenait une rencontre virtuelle co-organisée par l'OMS, le Président français Emmanuel Macron, la Présidente de la Commission européenne Ursula Von der Leyen et la Fondation Bill & Melinda Gates afin de lancer le fameux accélérateur ACT (5,21).

Les 18 et 19 mai 2020, la 73^{ème} Assemblée mondiale de la santé, la première à se tenir virtuellement, a adopté une résolution historique visant à rassembler le monde pour lutter contre la pandémie, coparrainée par plus de 130 pays - le plus grand nombre jamais enregistré - et adopté par consensus (26).

La résolution appelle à l'intensification des efforts de contrôle de la pandémie et « reconnaît le rôle d'une vaccination étendue contre la COVID-19 en tant que bien public mondial pour la santé », appelle à un accès et à une distribution équitable de toutes les technologies et produits de santé essentiels pour lutter contre le virus et « d'identifier la source zoonotique du virus et la voie d'introduction dans la population humaine » (5).

Il s'en est donc suivie une course planétaire de plusieurs mois pour trouver un vaccin anti-COVID-19 le plus rapidement et efficacement possible, tout en menant d'innombrables actions de santé publique afin de contrôler l'épidémie : confinement, couvre-feu, gestes barrières, centres de prélèvements et de dépistage délocalisés, ouverture de centres de vaccination et de vaccinodromes, formation des professionnels de santé, campagnes de prévention et de sensibilisation...

Ainsi, en décembre 2020, le vaccin à ARN messenger de Pfizer - BioNTech fut le premier autorisé officiellement, au Royaume-Uni, où, le 8 décembre, fut administrée la première dose de vaccin anti-COVID-19 (27,28). Ce mois-là, plus de 200 vaccins candidats contre la COVID-19 dans le monde étaient en cours de développement, dont 52 en phase d'essais cliniques chez l'Homme (29). Finalement, en février 2021, 5 vaccins sur le marché sont homologués par l'OMS : Pfizer/BioNTech, AstraZeneca, Moderna, Janssen (filière pharmaceutique de Johnson & Johnson) et Sinopharm/vac (30). Parmi eux, 4 ont reçus l'autorisation de mise sur le marché dite conditionnelle délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'Union européenne (31,32).

Début mai 2021, plusieurs vaccins sont en cours d'évaluation par l'EMA (Agence européenne du médicament) tels que celui développé par CureVac (CvnCoV)   ARNm codant pour la protéine S, Sputnik V COVID-19 à vecteur viral non réplicatif exprimant la protéine S ou encore le vaccin COVID-19 Vero Cell (CoronaVac) par le laboratoire Sinovac Biotech Ltd contenant le virus SARS-CoV2 inactivé (32–34).

La vaccination ayant débuté en décembre 2020, plus de 4 milliards de personnes ont été vaccinées par une première dose dans le monde au 31 décembre 2021, ce qui représente 56% de la population mondiale et 48% complètement vaccinées en 12 mois (1) (35–37).

A l'heure actuelle, la vaccination en fonction des continents, entre les pays et dans une même population reste inégale et largement incomplète, ce que nous détaillerons par la suite.

Le partage des données n'est pas toujours optimal ni transparent comme pour la Chine qui n'aurait officiellement transmis son taux de vaccinés, que le 10 juin 2021, faisant augmenter le taux mondial de 6,23% à 9,18% (Figure 2) (38,39).

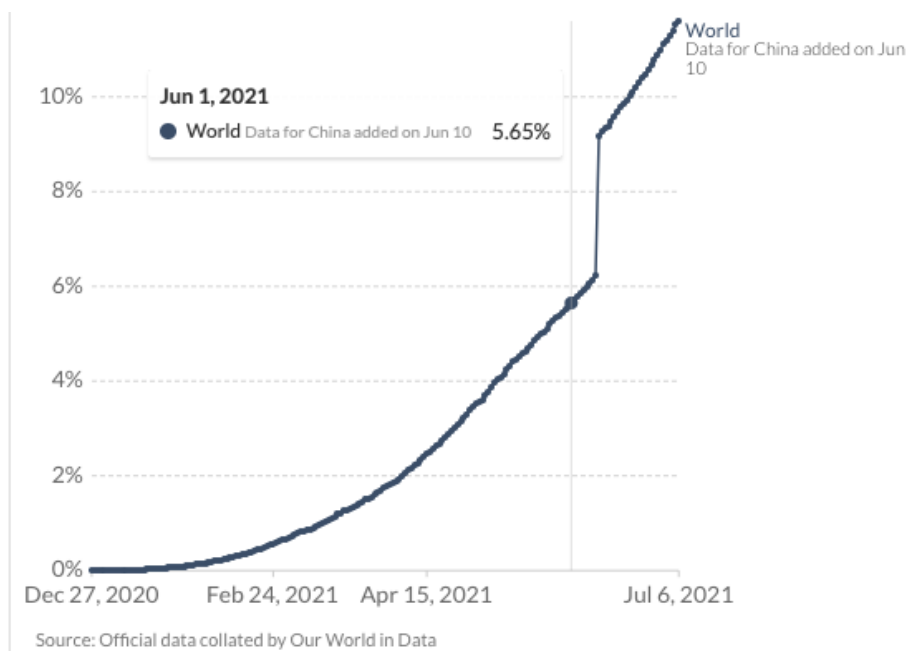


Figure 2. Pourcentage de la population mondiale ayant reçu un schéma vaccinal complet, de décembre 2020 au 6 juillet 2021 (d'après Our World in Data). Depuis le 27 décembre 2020, le taux de personnes totalement vaccinés augmente progressivement.

Également, le taux de décès confirmés est plus élevé dans les pays développés, ce qui ne semble pas être le reflet de la réalité (2)(3). En effet, le manque de moyens par exemple pour la réalisation de tests de dépistage du SARS-CoV-2 dans les pays en voie de développement impacte la traçabilité et biaise certaines données, comme le taux de cas positifs ou de décès confirmés.

Aujourd'hui, le SARS-CoV-2 continue sa progression, peu freinée par une couverture vaccinale dite insuffisante et nourrie par l'apparition de variants « préoccupants »(40). Anciennement désignés par leur lieu d'isolement : britannique, sud-africain, brésilien, breton, indien, aujourd'hui renommés par l'OMS (Alpha, Bêta, Gamma, Delta, etc.) l'émergence de ces variants remet sans cesse en question les stratégies vaccinales et les vaccins en développement(41). Certains de ces variants seraient plus contagieux, plus virulents ou échapperaient à l'immunité développée par les vaccins actuels. Ainsi, le variant Alpha (variant 501Y.V1 ou lignée B.1.1.7) fut le premier variant dit « préoccupant » ou VOI pour « *variant of interest* » identifié au Royaume-Uni, en décembre 2020, et présentant des mutations le rendant environ 50% plus transmissible (42). En octobre 2021, le nouveau variant B.1.1.529 dit Omicron préoccupe particulièrement (43–45). Présentant de nombreuses mutations supplémentaires, il est plus transmissible que les variants l'ayant précédé et échapperait au

système immunitaire. Il serait présent à 18,6% sur le territoire européen et à 31,9% dans le monde la semaine du 20 décembre 2021 d'après GISAID (46).

Également, la distribution et l'accessibilité des vaccins ainsi que la prise en charge des malades n'est pas optimale ni égalitaire d'un territoire à l'autre malgré les efforts déployés par certains États pour soutenir les populations en difficulté. La pandémie de la COVID-19 serait la plus dévastatrice du 21^{ème} siècle, et n'est à l'heure actuelle, pas achevée.

Les prochaines années seront encore impactées par cette crise mondiale, autant dans le domaine épidémiologique, médical, pharmaceutique qu'économique et sociétal (47,48). La course au vaccin n'est donc pas terminée : bien que plusieurs vaccins sûrs et efficaces soient disponibles, l'évolution de la pandémie nécessitera peut-être la production de nouveaux vaccins adaptés aux nouveaux variants, à l'instar du modèle vaccinal anti-grippal.

B. Rappels de virologie

Le SARS-CoV-2 pour « *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* » est le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère responsable de la pandémie de COVID-19 (2,49,50) .

Ce dernier appartient à la famille des *Coronaviridae* (51), des virus dits "à couronne" en raison de leur aspect général. En effet, observés au microscope électronique, ces virus apparaissent hérissés de spicules (ou spikes), de grandes glycoprotéines enchâssées dans la bicouche lipidique de leur enveloppe (49).

Les coronavirus provoquent généralement des infections respiratoires et digestives chez les mammifères et les oiseaux (49). Six souches sont répertoriées comme infectant les cellules humaines dont 3 ayant déjà provoqué des épidémies au cours des 20 dernières années (le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2) (4,50). Avant la pandémie, les plus fréquemment rencontrés sont les coronavirus 229E, NL63, OC43 ou encore HKU1, bénins, provoquant des rhinites. Les autres coronavirus provoquent des pneumonies plus ou moins graves :

- le SARS-CoV-1 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 1*) responsable d'une épidémie entre le 1^{er} novembre 2002 et le 31 août 2003 infectant principalement les chauves-souris puis les civettes, les blaireaux et les humains. Ce virus aurait infecté 8 096 personnes dans une trentaine de pays, causant 774 décès, essentiellement en Chine et en Asie du Sud Est (52,53).

- le MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*) responsable en 2012, au Moyen-Orient, d'une épidémie de pneumonies aiguës, infectant les dromadaires notamment et les humains (54).

Le SARS-CoV-2 est le second virus de cette famille responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère (4,55).

a. Phylogénie

Le SARS-CoV-2 appartient à l'Ordre des Nidovirales, à la famille des *Coronaviridae*, à la sous-famille des *Orthocoronavirinae* et au genre β -coronavirus, l'un des 4 genres de coronavirus (voir ANNEXE 1) (56–58).

En terme d'homologie génétique, le SARS-CoV-2 ressemble à 79,5% au SARS-CoV-1, à 52% au MERS-CoV et à 96% au RaTG13-CoV, dont le réservoir principal est la chauve-souris (4,53,56). Le passage inter-espèce aurait nécessité un hôte intermédiaire, comme la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour le MERS-CoV. Dans le cas du SARS-CoV-2, ce serait le pangolin, un mammifère sauvage consommé en Chine dont la niche écologique est partagée avec celle des chauves-souris. Contrairement au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine de liaison située sur la protéine S, responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur cellulaire l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) (49,59,60). A un acide aminé près, ce même domaine de liaison serait retrouvé chez un coronavirus du pangolin, le Pangolin-CoV favorisant alors l'hypothèse d'un possible passage inter-espèce *via* la translocation génétique de ce domaine, probablement au marché de Wuhan (53,57,58) (61)(62).

b. Structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé d'environ 120 nm de diamètre, constitué d'une membrane lipidique, d'une capsidie hélicoïdale et d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive de 29,9 kb (58,63) (Figure 3). Ce génome code pour cinq protéines structurales (62,64–66) :

- La protéine Spike ou spicule (forme trimérique) dite protéine S qui se lie au récepteur ACE2. Elle permet l'entrée dans la cellule grâce à ses sous-unités : S1 et S2. S1 contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, composé lui-même de deux sous-domaines

(67) : le RBD (*receptor binding domain*), principal domaine de liaison au récepteur. et le NTD (*N-terminal domain*), domaine secondaire qui interagit avec les récepteurs L-SIGN (*liver/lymph node-specific intracellular adhesion molecules-3 grabbing non-integrin*) fortement exprimés dans les poumons, le foie, les reins et les ganglions lymphatiques, ou avec les récepteurs DC-SIGN (*dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin*), dans les cellules dendritiques (61,68). S2 est nécessaire à la fusion du virus avec la membrane cellulaire.

- Trois protéines transmembranaires : la glycoprotéine d'enveloppe (E), la glycoprotéine de membrane (M) et l'hémagglutinine-estérase (HE)
- La protéine de capside (N) (69,70) .

La nucléocapside, enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe, est formée de l'ARN viral associé à la protéine N (69,70).

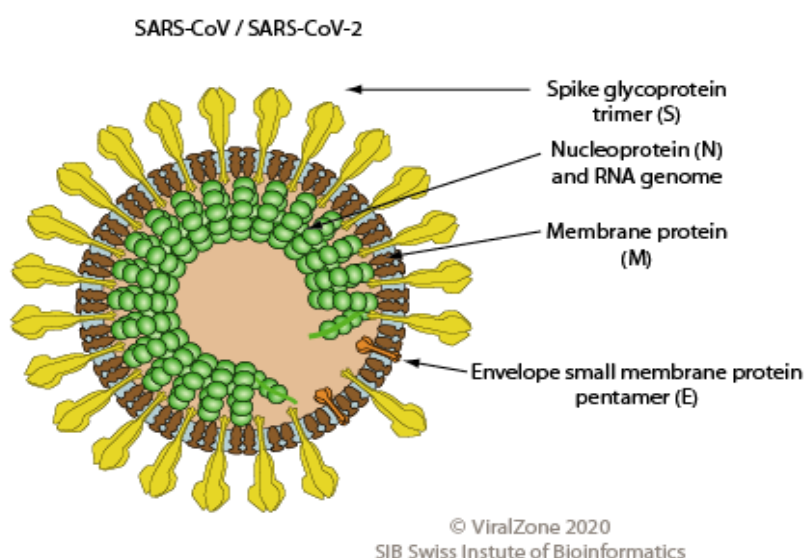


Figure 3. Structure du SARS-CoV-2 : la particule virale est constituée d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées des protéines transmembranaires (protéine d'enveloppe E, protéine de membrane M) et d'une nucléocapside composée de protéines N et d'ARN génomique, (d'après ViralZone).

c. Génome

Le génome du SARS-CoV-2 est un ARN monocaténaire de polarité positive composé de 29 903 nucléotides qui expriment 11 gènes produisant entre 22 et 29 protéines virales, dont les cinq protéines de structure citées précédemment (figure 4) (4,69,71,72).

Le gène réplicase (*ORF1a* et *ORF1b*) code pour deux grandes polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en seize protéines non structurales incluant deux protéases et une ARN-polymérase

ARN-dépendante. Le reste du génome code pour les protéines de structure et d'autres ORF (*open reading frame*) via la transcription en ARN sous-génomiques (58)(73).

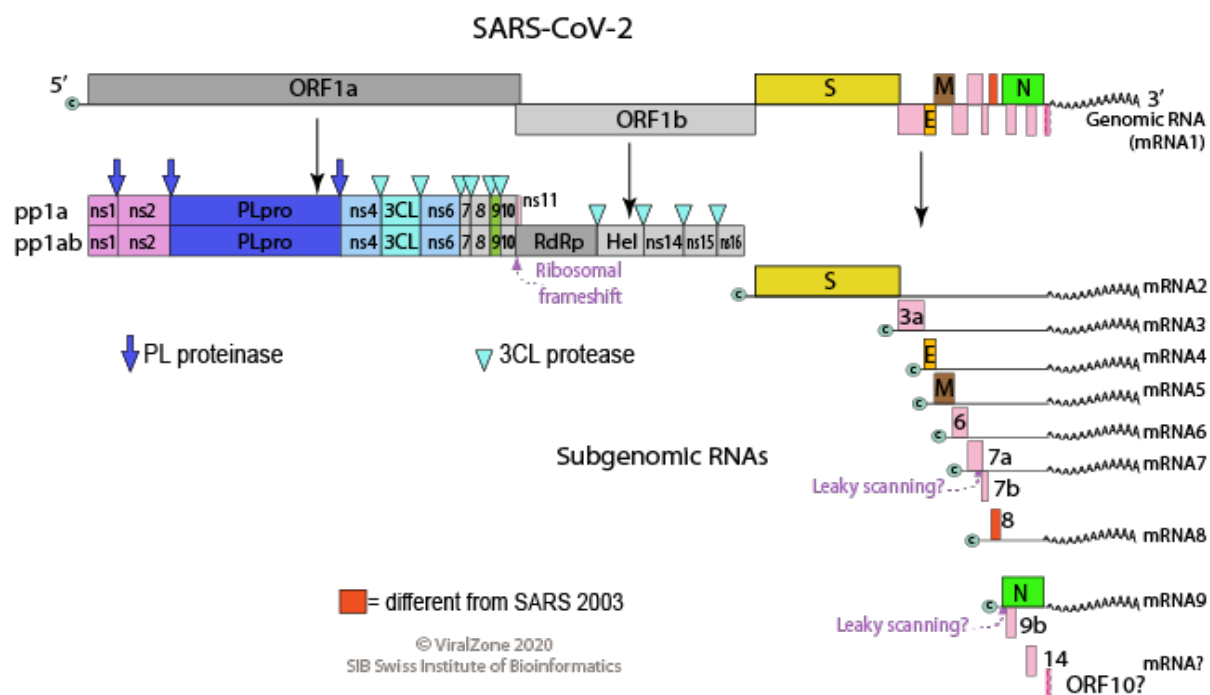


Figure 4. Organisation du génome viral du SARS-CoV2 (d'après ViralZone).

d. Modes de transmission

La transmission majeure responsable de ce pathogène est inter-humaine malgré son origine zoonotique (74). Ainsi, les personnes positives à la COVID-19 sont la principale source de propagation de l'infection. Le SARS-CoV-2 se transmet surtout par voie aérienne sous forme de gouttelettes ($> 5 \mu\text{m}$) ou par aérosol ($< 5 \mu\text{m}$) (74). La réplication virale primaire donnant lieu à une virémie légère, s'effectuerait principalement dans l'épithélium muqueux des voies respiratoires supérieures, ainsi que dans les cellules de l'arbre respiratoire inférieur et de la muqueuse gastro-intestinale (42,64). La transmission par voie respiratoire étant le mode de transmission dominant, l'instauration de gestes barrières (port de masque, distanciation physique, gel hydro-alcoolique, etc.) est primordiale (74–76). En effet, en éternuant, en toussant ou lorsque les gens interagissent les uns avec les autres pendant un certain temps (15 minutes) et à proximité (moins d'un mètre), la probabilité d'être contaminé est plus élevée (*Tableau I*) (12,77). Le virus se transmet également par contact direct ou par transmission indirecte *via* des objets inactifs (fomites) dans certaines conditions (le virus resterait actif plusieurs heures sur

certaines surfaces inertes). Les transmissions sexuelle, féco-orale et sanguine sont théorisées et probables, mais peu documentées (74–76).

Tableau I. Moyens préventifs contre la transmission du SARS-CoV-2 (74–76)

Transmission	Prévention
Macro-gouttelettes (>5 µm)	Masque de protection (chirurgical, FFP2)+ Distanciation Sociale
Aérosol (microgouttelettes, < 5µm)	Masque de protection Améliorer la ventilation (portes ouverte, mise à jour des systèmes de ventilation, etc.) Améliorer la filtration de l’air Éviter les espaces clos et peuplés
Fomites	Lavages des mains

e. Tropisme cellulaire

La présence du récepteur viral sur les cellules de l’hôte définit le tropisme du virus pour cet hôte. Le type cellulaire et la localisation des cellules permissives ont aussi des conséquences physiopathologiques diverses.

Le SARS-CoV-2 peut infecter les cellules humaines exprimant le récepteur ACE2 (59). ACE2 est majoritairement exprimée par les cellules alvéolaires des poumons, les cellules épithéliales du nasopharynx et les entérocytes de l’intestin grêle (4,78,79). Également, ce récepteur est exprimé par les cellules endothéliales du système vasculaire de nombreux organes et par les cellules musculaires lisses des artères, et par certaines cellules rénales (78). Aussi, ACE2 est retrouvé au niveau du cœur, de la vésicule biliaire, des glandes séminales et des testicules. Sa distribution anatomique n’est pas strictement corrélée à la symptomatologie de la COVID-19 car cette dernière provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées (80). Cette différence entre la répartition d’ACE2 tissulaire et les atteintes organiques évoque la possibilité d’une invasion cellulaire indépendante de ce récepteur ou de mécanismes pathologiques viraux indirects (78). La

variabilité interindividuelle d'expression et de répartition d'ACE2 dans l'organisme justifierait les différences de sensibilité au SARS-CoV-2 et de symptômes de la COVID-19. De plus, l'expression d'ACE2 serait inversement proportionnelle à l'âge au niveau nasal ce qui expliquerait pourquoi les manifestations cliniques sont moins sévères chez les jeunes enfants et pourquoi leur fréquence de transmission est inférieure à celle des adultes (81).

f. Cycle viral

Le cycle viral du SARS-CoV-2 débute par l'interaction de sa protéine S avec son principal récepteur ACE2 *via* la sous-unité S1, ce qui entraîne une modification conformationnelle de la protéine S (58,64,68,76). Le domaine S2 est alors exposé, ce qui active le clivage de S1-S2 par une protéase (furine ou TMPRSS2 (*transmembrane protease serine 2*)). L'extrémité du peptide de fusion (FP) est libérée et permet ainsi la fusion membranaire puis l'endocytose (82).

La nucléocapside se retrouve dans le cytosol et l'ARN viral est directement traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab par les ribosomes cellulaires (58,67,74).

Puis, la protéolyse de ces polyprotéines par la protéase encodée par *orf1a* génère notamment les protéines non structurales afin de former le complexe réplique-transcriptase (CRT). Ce dernier va répliquer l'ARN génomique tout en produisant des transcrits subgénomiques, bases des protéines structurales virales (M, E, S et N), traduites grâce au détournement de la machinerie cellulaire (53,72).

La protéine N se fixe à une copie d'ARN, formant ainsi une nouvelle nucléocapside. La protéine N interagit avec la protéine M afin de former le virion puis avec les protéines S. La protéine E permet entre autres l'assemblage et la libération du virion par exocytose, hors de la cellule infectée et prêt à infecter des cellules naïves (55,64).



d'autres cellules. (D'après ViralZone).

g. Variabilité génétique et mutation

Le SARS-CoV-2 étant un virus à ARN, il est particulièrement variable sur le plan génétique, avec une vitesse de mutation de 5,2 à 8,1 × 10⁻³ substitution/site/an (83,84). Cela explique la grande variabilité des coronavirus en général. Depuis décembre 2020, plusieurs mutations génétiques ayant un impact sur le cycle viral ont été identifiées. Certaines favoriseraient la liaison aux récepteurs cellulaires comme la mutation N501Y sur la spike, qui améliore la liaison du RBD au récepteur ACE2, tandis que d'autres comme E484K, diminueraient l'efficacité des anticorps neutralisants (82–84).

Le premier variant identifié avec la mutation N501Y a été le variant Alpha (20I/501Y.V1 ou B.1.1.7). Le variant Omicron et le variant Le variant Bêta (20H/501Y.V2 ou B.1.351) porte en plus de la mutation N501Y, la mutation E484K qui pourrait compromettre l'efficacité des vaccins (85).

L'OMS et ses collaborateurs (réseaux d'experts, chercheurs, institutions et autorités nationales) surveillent et évaluent l'évolution du SARS-CoV-2 depuis janvier 2020. Au cours de la fin de l'année 2020, l'apparition de variants viraux causant un risque accru pour la santé publique mondiale a incité à caractériser les variants dit "d'intérêt" (VOI, *Variant Of Interest*), les variants dits "préoccupants" (VOC, *Variant Of Concern*) et les variants en cours d'évaluation (VUM, *Variant Under Monitoring*) afin de prioriser le suivi et la recherche à l'échelle mondiale (41).

La communauté scientifique a ainsi mis en place des systèmes de nomenclature, de traçage et de suivi scientifique avec des projets et des bases de données comme GISAID (23), NextStrain (24) ou Pango Lineages (82). Depuis le 31 mai 2021, un système de nomenclature avec l'alphabet grecque est entré en vigueur (Tableau 2) pour les VOI et VOC (41,86).

Tableau II. Classification des variants dit de préoccupants (VOC), décembre 2021, (d'après l'OMS et ECDC Europe).

Nomenclature OMS	Nomenclature PANGO	Nomenclature Nextstrain	Lieux des premières détections	Date premières détections documentées
Alpha	B.1.1.7	20I/501Y.V1	Royaume- Uni	Septembre 2020
Beta	B.1.351	20H/ 501Y.V2	Afrique du Sud	Mai 2020
Gamma	P.1	20J/ 501Y.V3	Brésil	Novembre 2020
Delta	B.1.617.2	21A/ 478K	Inde	Octobre 2020
Omicron	B1.1.529	21K,21L	Multiple pays	Novembre 2021

Un isolat du SARS-CoV-2 est un VOI si, comparativement à un isolat de référence, son génome présente des mutations ayant des implications phénotypiques et s'il est responsable d'une

transmission communautaire ou de plusieurs cas de COVID-19, s'il a été détecté dans plusieurs pays; ou s'il est autrement considéré comme un VOI par l'OMS (41).

Les VOC ont été associés à un ou plusieurs changements avec un degré d'importance pour la santé publique mondiale comme l'augmentation de la transmissibilité, un changement préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19; une augmentation de la virulence, un changement dans la présentation de la symptomatologie ou une diminution de l'efficacité des mesures sociales et de santé publique ou des diagnostics, vaccins et produits thérapeutiques disponibles (41).

La propagation des variants est planétaire mais hétérogène (Figure 6). Les conséquences épidémiologiques/physiopathologiques de leurs mutations inquiètent et remettent en question à tort ou à raison, l'efficacité vaccinale et le contrôle de la pandémie (87). Leur suivi est donc d'une extrême importance.

Ainsi, le variant Delta fut responsable de la 5^{ème} vague d'infection dans le monde, majoritaire en Europe et en Asie centrale de par sa forte transmissibilité (Figure 9)(46). La semaine du 20 au 26 décembre 2021, il représentait une proportion globale de 67,2% d'après GISAIID, tandis que le nouveau VOC, Omicron, représentait 31,9% des cas de COVID-19 (46).

D'après l'OMS et l'Agence britannique de sécurité sanitaire, le nouveau variant Omicron serait plus transmissible mais moins sévère (symptômes légers à modérés) (86,88). Néanmoins, le directeur général de l'OMS informait le 14 décembre 2021 que 77 pays n'auraient toujours pas publié leur rapport sanitaire concernant ce variant, ce qui sous-estime sa réalité épidémiologique avec de potentielles lourdes conséquences, comme une 6^{ème} vague (Figures 6, 7,) (89).

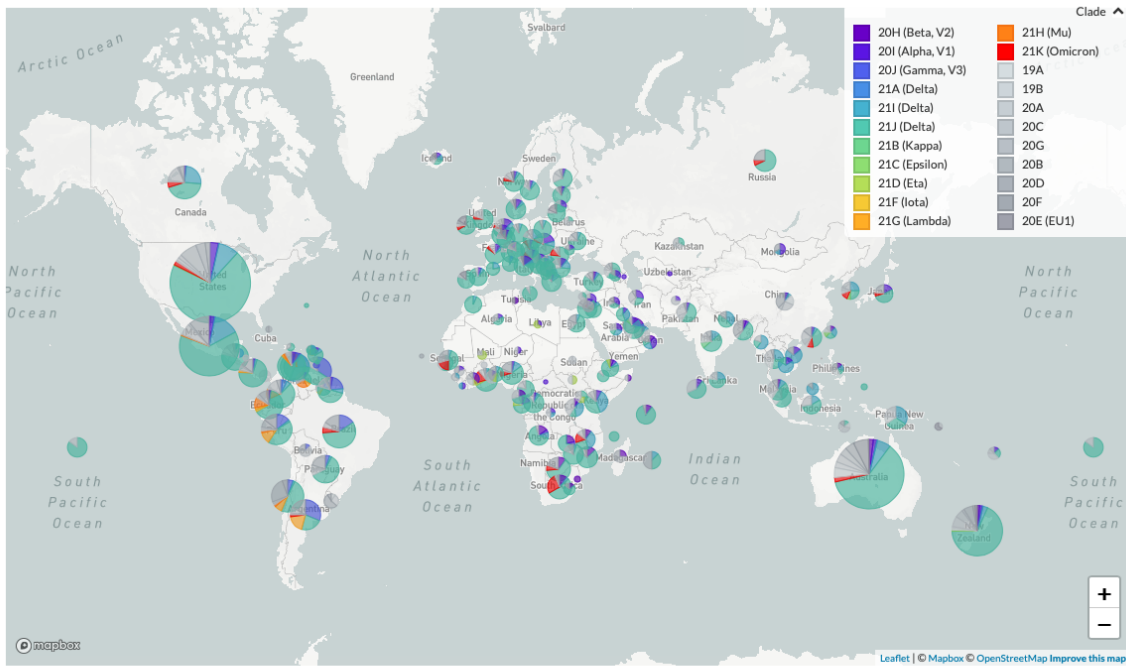


Figure 6. Répartition géographique des variants Les variants semblent être répartis de manière inégale sur le globe, avec une proportion plus importante par exemple des variants Lambda et Omicron en Afrique et sud. Le variant Delta semble quant à lui demeurer majoritaire dans la plupart des pays du globe (D'après Nextstrain, le 16 décembre 2021).

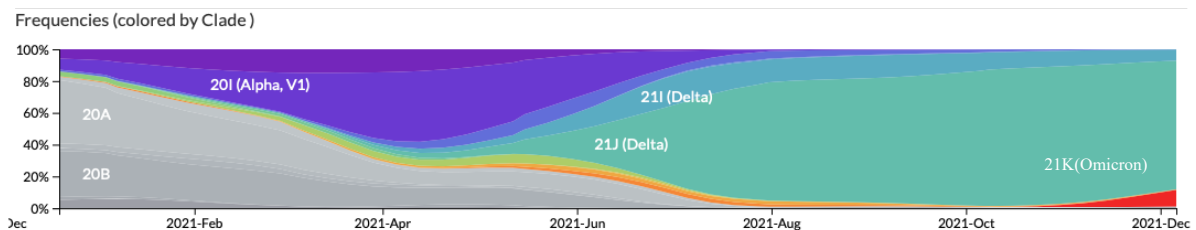


Figure 7. Fréquence de répartition des variants du SARS-CoV-2 de décembre 2020 à décembre 2021 (d'après Nextstrain)

C. La COVID-19

a. Physiopathologie

La COVID-19 pour *Coronavirus Disease 2019* est une maladie multisystémique principalement respiratoire induite par l'infection du SARS-CoV-2, allant d'une simple rhinite à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (figure 8).

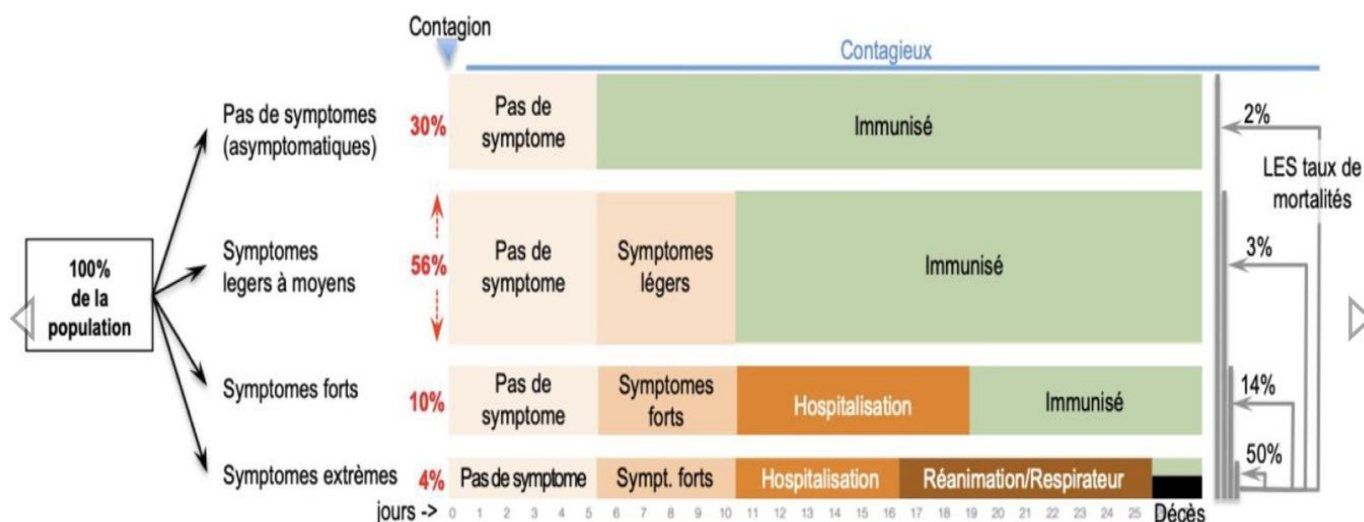


Figure 8 : Représentation et proportion des formes de COVID-19. On observe plusieurs formes cliniques allant de la forme asymptomatique à la forme grave, voire au décès. On remarque qu'il y a 50% de taux de mortalité suite à des symptômes dits « extrêmes » tandis qu'il est de 2% pour les patients asymptomatiques (5,91–93)

Elle a un large spectre de gravité clinique : bénin (81 %), grave (14 %) et critique (5 %) (87). Elle peut également se manifester comme une maladie inflammatoire, provoquer des thromboses et des atteintes neurologiques, digestives, cardiaques, hépatiques, oculaires, et cutanées. L'étendue des manifestations cliniques de la COVID-19 va de la forme asymptomatique à des symptômes typiques et/ou atypiques et de sévérité légère en grande majorité, à modérés, graves et jusqu'au décès.

Comme expliqué précédemment, elle se transmet principalement par voie aérienne (90). La durée médiane d'incubation est de 5 jours avec des symptômes présents 12 jours en moyenne après la contamination (74,91).

1) COVID-19 légère

Les symptômes cardinaux sont une fièvre (71-89 %), une toux sèche (56-80 %) et une asthénie (29-46 %) avec caractéristiquement une agueusie ou dysgueusie (44 %) et une anosmie brutale (35 %) (94,95).

Les autres symptômes caractéristiques mais moins fréquents sont les difficultés respiratoires (dyspnée) et essoufflement, myalgie, douleurs thoraciques, perte d'appétit, frissons, maux de gorge, rhinorrhée, maux de tête, nausée, vomissements et diarrhée, douleur abdominale, hypoxie silencieuse, conjonctivite et étourdissement (59,95,96). Ainsi, la COVID-19 dite légère

est symptomatique mais n'engage pas le pronostic vital. La durée des symptômes est variable d'un patient à un autre et est en moyenne de 8 jours. Le patient est contagieux deux jours avant leur apparition (Figure 9).

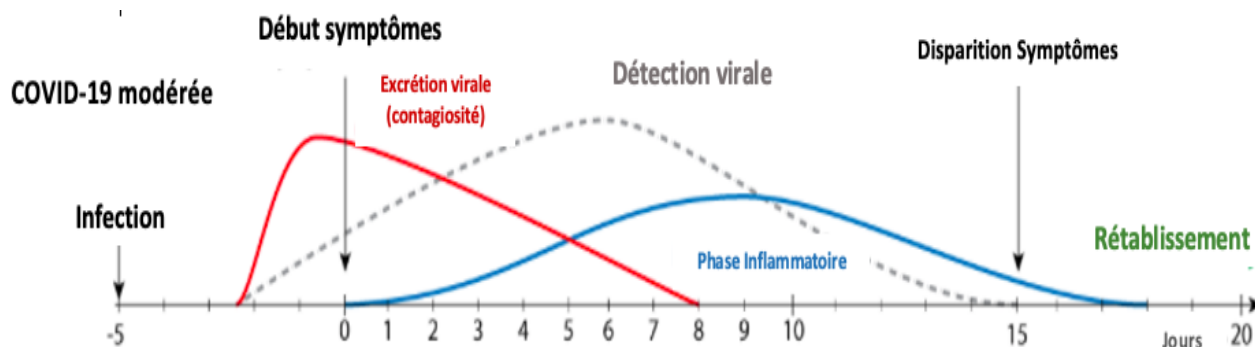


Figure 9. Évolution de la COVID-19 modérée. Suite à la contamination, la période d'incubation d'environ cinq jours, avec un début de contagiosité 2 jours avant les premiers symptômes. Lorsque ces derniers apparaissent, le virus est déjà bien détectable et la phase inflammatoire débute. Environ 15 jours plus tard, les symptômes disparaissent (sauf pour l'agueusie, l'anosmie voire l'asthénie qui peuvent perdurer plusieurs mois). (D'après ViralZone).

2) COVID-19 sévère

Dans certains cas, l'infection par le SARS-CoV-2 peut engager le pronostic vital. Dans ce cas sont observés : un syndrome de détresse respiratoire aiguë et des symptômes de gravité comme une température $>40^{\circ}\text{C}$; une fréquence respiratoire >24 cycles/min, une $\text{SpO}_2 < 90\%$ en air ambiant, une oxygéo-réquérance $>3\text{L/min}$, une $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ sur gaz du sang artériel, une PA systolique $< 100\text{mmHg}$, une lactatémie $> 2\text{mmol/L}$, des troubles de la vigilance, une anomalie thoracique au scanner ou à la radiographie. Cette forme est considérée comme la forme typique la plus sévère et potentiellement fatale (Figure 10) (58,95,97–99).

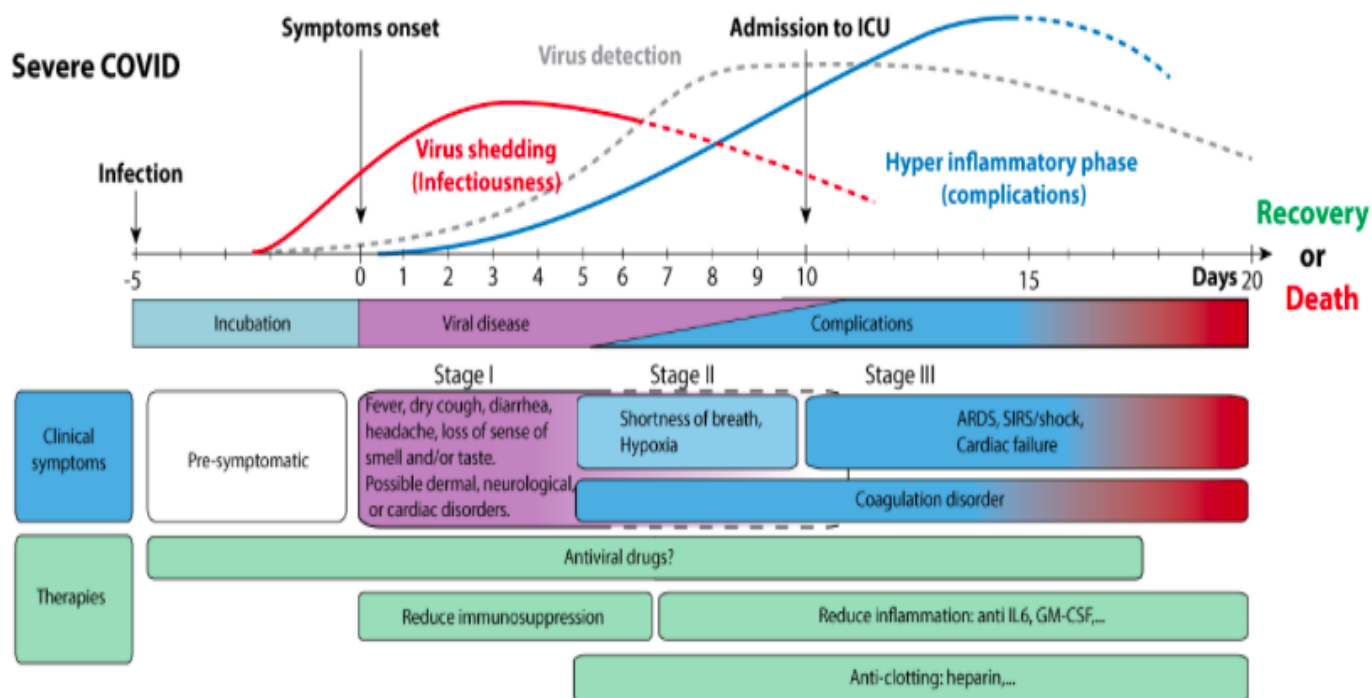


Figure 10. Évolution de la COVID-19 sévère. Suite à la contamination, un syndrome de détresse respiratoire aiguë se manifeste avec des chocs cardiovasculaires engendrant le pronostic vital (d'après ViralZone).

En effet, la COVID-19 sévère ne serait pas une simple pneumonie virale mais également une maladie inflammatoire avec une réponse excessive du système immunitaire accompagnée d'une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, avec une atteinte du système cardiovasculaire et respiratoire principalement, responsable de la fatalité de cette maladie (59,63).

Le tropisme préférentiel du SARS-CoV-2 étant la sphère ORL et les poumons, la dyspnée est l'un des symptômes le plus caractéristique de la COVID-19 et un signal majeur d'alerte en cas d'aggravation (Figure 11) (80,100). Cependant, certains patients présentent une hypoxémie profonde (pression partielle de l'oxygène (PaO_2) < 60 mm Hg) mais sans dyspnée ni signe de détresse respiratoire. Ce phénomène, appelé hypoxémie silencieuse, concernerait un à deux tiers des patients à un stade précoce de l'atteinte respiratoire, menant à une issue potentiellement fatal (100).

3) COVID-19 atypiques

Certaines formes cliniques atypiques de la COVID-19 ont été décrites comme des cardiopathies sévères des coagulopathies et autres atteintes thromboemboliques pouvant évoluer vers une insuffisance multiviscérale (95,98–104). Chez l'enfant, les formes sévères sont plus rares. Un syndrome dit « Kawasaki-like » a été décrit. Il se présente sous forme de syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique nommé PIMS, une vascularite pédiatrique aiguë d'origine inconnue associée à des anévrysmes de l'artère coronaire (105). Il s'agirait d'une réponse aberrante du système immunitaire déclenchée par des coronavirus humains (106,107). Contrairement à d'autres cas graves de COVID-19, les patients atteints du PIMS ou du MIS-A présentent des symptômes respiratoires minimes et se révèlent souvent négatifs aux tests PCR pour le SRAS-CoV-2, ce qui suggère que ces symptômes sont en réalité des séquelles pathologiques de l'infection (108)

b. Les comorbidités

Les comorbidités qui favoriseraient le risque d'une forme sévère de COVID-19 sont notamment et chez qui la vaccination présenterait un intérêt majeur (80,109) :

- Les personnes âgées de plus de 65 ans,
- Des pathologies chroniques respiratoires susceptibles de décompenser (fibrose pulmonaire, BPCO, asthme sévère, mucoviscidose, syndrome d'apnées du sommeil, etc.) ;
- Des antécédents cardiovasculaires telle qu'une hypertension artérielle compliquée (complications cardiaques, rénales et vasculaires cérébrales), des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
- Un diabète chronique non équilibré ou avec complications,
- Une insuffisance rénale chronique dialysée
- Un cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie)
- Une cirrhose stade B ou plus
- Une immunodépression (greffe d'organe/CSH, infection au VIH non contrôlé, médicamenteuse : chimiothérapie, immunosuppresseurs, etc.)

- Un IMC >30
- Une grossesse à partir du 3ème trimestre

La présence de comorbidités dans les cas sévères de COVID-19 concerne 48 % des cas, avec majoritairement l'hypertension artérielle (30%), le diabète (19%) et les pathologies coronariennes (8%) (80,109–111).

c. Marqueurs de virologie et techniques de biologie médicale

1) Diagnostic direct

1. RT-PCR

L'ARN viral atteste de la présence du virus dans les cellules infectées. Aussi, le génome viral peut être détecté à partir d'un prélèvement respiratoire (nasopharyngé, oropharyngé, salivaire) ou rectal par RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). La RT-PCR, hautement sensible et spécifique, est la technique de diagnostic de référence des infections à SARS-CoV-2 (112–114). D'autres techniques de détection de l'ARN viral existent comme la **RT-LAMP** (*reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification*)).

2. Test antigénique

Un autre moyen de mettre en évidence le virus est la recherche des antigènes viraux, en particulier des protéines de la nucléocapside et parfois de la protéine d'enveloppe S. Des tests rapides antigéniques effectués à partir d'un prélèvement nasopharyngé à lecture manuelle ou automatique sont disponibles bien que moins sensibles que la RT-PCR (<80%) (112,115). Basés sur le principe d'immunochromatographie, ils présentent l'avantage d'un rendu de résultat rapide (10-15min) et sont accessibles en pharmacie par exemple, à moindre coût (aux alentours de 29 euros vs 73 euros jusqu'en juin 2021 puis environ 43 euros pour un test RT-PCR) (116).

3. Techniques de criblage

Devant l'apparition toujours croissante de variants d'intérêt et de variants préoccupants, des stratégies ont été mises en place, en France, afin de les détecter (116). Ces techniques consistent à rechercher des mutations particulières, responsables d'échappement thérapeutique ou d'une augmentation de la transmissibilité. Ainsi, la mutation E484K signe la forte probabilité d'un variant Bêta ou Gamma ou la L452R, d'un variant Delta.

4. S quenc age

Les techniques de s quenc age, en particulier du génome entier par NGS (s quenc age nouvelle génération), sont le seul moyen de relever précisément l'ensemble des mutations présentes sur le génome d'un variant et ainsi, de suivre les variations génétiques. Il s'agit d'un outil primordial de suivi épidémiologique (109,116,117).

2) Diagnostic indirect

Les anticorps monoclonaux sériques IgM et IgG spécifiques anti-SARS-CoV-2 sont produits environ dix jours après les premiers symptômes (112,113,117,118). Ils ne sont donc que le reflet d'une rencontre plus ou moins ancienne avec le virus. Leur recherche est effectuée sur prélèvement sanguin ou capillaire par technique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*, une technique de dosage immunoenzymatique) ou par CLIA (*chemiluminescent immunoassay*, une technique de dosage par immunochimiluminescence). La présence unique d'IgM signifie une infection débutante/récente tandis que la présence d'IgG atteste d'une infection passée immunisante. Si les résultats sont négatifs, cela signifie qu'il n'y pas eu de rencontre avec le virus, que la rencontre est trop récente ou parfois que celle-ci ayant eu lieu des mois auparavant, le sujet ne présente plus d'anticorps. Des tests sérologiques rapides sont également disponibles, généralement sur prélèvement capillaire, sur le doigt et permettent d'avoir un résultat en moins de 20 minutes.

3) Stratégies diagnostiques

La cinétique d'excrétion respiratoire doit être prise en compte pour le prélèvement avant tout examen diagnostique (Figure 12 ; Annexe II). En effet, la RT-PCR est plus sensible environ sept jours après la contamination jusqu'aux cinq premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes car la charge virale est maximale. Ensuite, la réponse immunitaire humorale se met en place, et l'excrétion virale décroit dans le temps : la sérologie sera alors à privilégier si une infection doit être documentée. Une recherche du virus sur des prélèvements plus profonds ou sur selles peuvent aussi être envisagés (112,118).

Selon la HAS, seuls des tests présentant une sensibilité supérieure à 95 % et une spécificité supérieure ou égale à 98% doivent être utilisés pour confirmer un diagnostic positif. Les tests d'orientation utilisés comme les tests antigéniques doivent présenter une sensibilité clinique

supérieure ou égale à 80% (OMS) et une spécificité clinique supérieure ou égale à 99% pour être fiables (117).

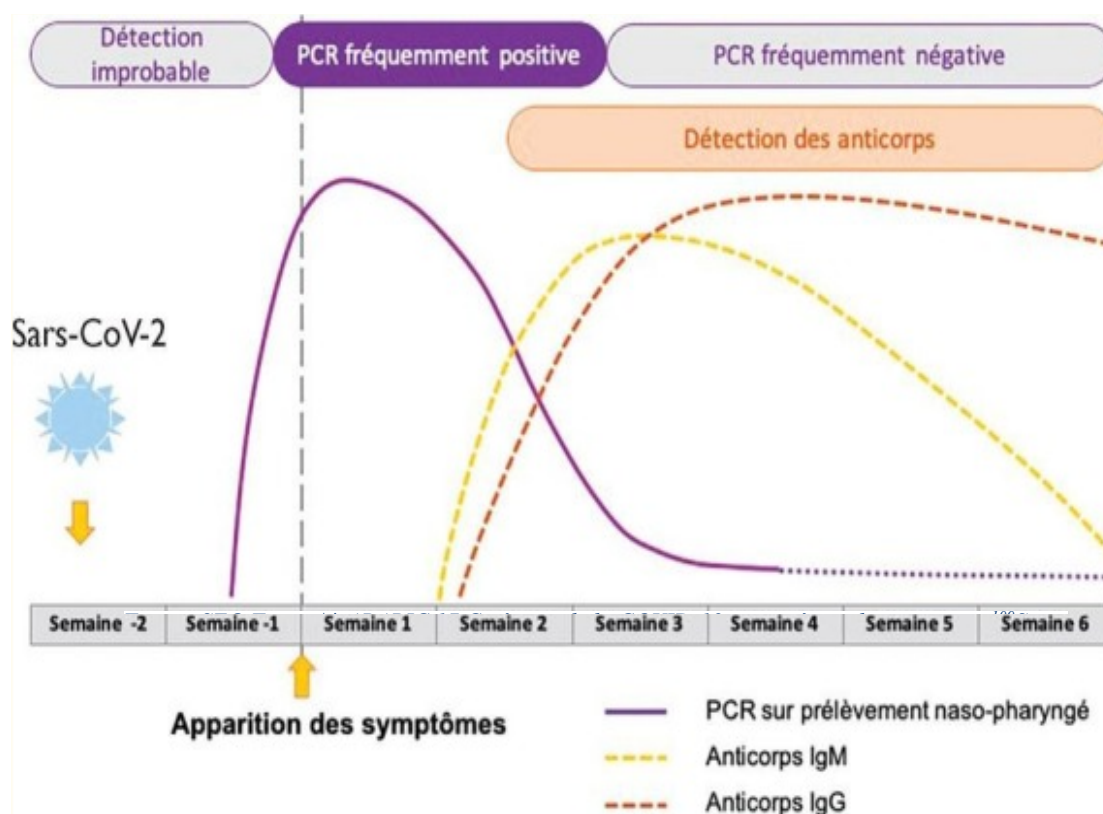


Figure 12. Cinétique de la COVID-19 et stratégies diagnostiques (112)

En plus d'un an de pandémie, des milliards de tests biologiques COVID-19 ont été effectués dans le monde. L'hétérogénéité de leurs performances (sensibilité, spécificité) mais aussi de leurs modes de production, a mené à la mise en place de stratégies de dépistage prenant en compte toutes ces variables tel que l'illustre le schéma d'orientation du ministère des Solidarités et de la Santé français (ANNEXE III).

Ainsi, pour confirmer toute infection, la RT-PCR est la technique la plus fiable. Cependant, les politiques de dépistage divergent dans le monde (Figures 13).

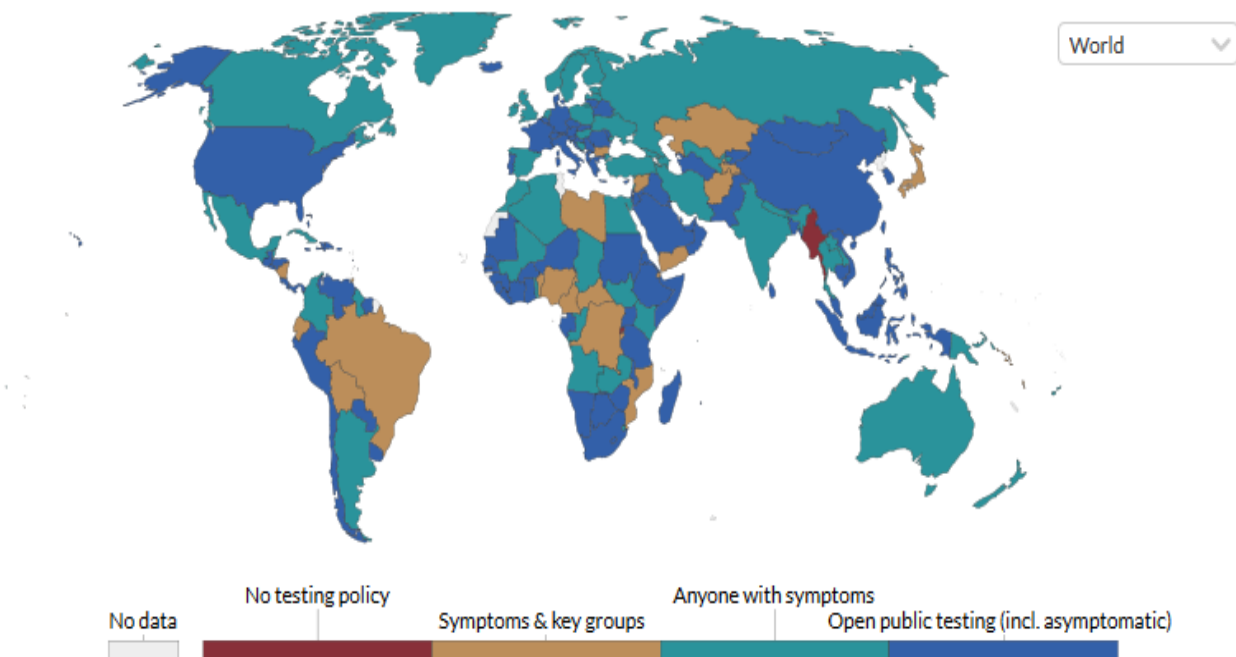


Figure 13. Politique de dépistage de la COVID-19 dans le monde (d'après Our World in Data)

Certains pays ne testent qu'en présence de symptômes tandis que d'autres, l'exigent à l'entrée du territoire.

En France, le test de dépistage de la COVID-19 par RT-PCR est accessible à tous, sans ordonnance. Néanmoins, bien qu'il fût remboursé par la sécurité sociale jusqu'à mi-octobre 2021, sans restriction, à partir de cette date, son remboursement est conditionné par son indication et par le statut vaccinal du patient. Son coût est d'environ 43 euros depuis juin 2021.

Du 1^{er} mars 2020 au 1^{er} août 2021, plus de 86 millions de tests RT-PCR ont été validés par un professionnel de santé en France (117,119,120). A l'échelle mondiale, cela représente plus d'un milliard de tests cumulés effectués au 1^{er} mai 2021 (Figure 14).

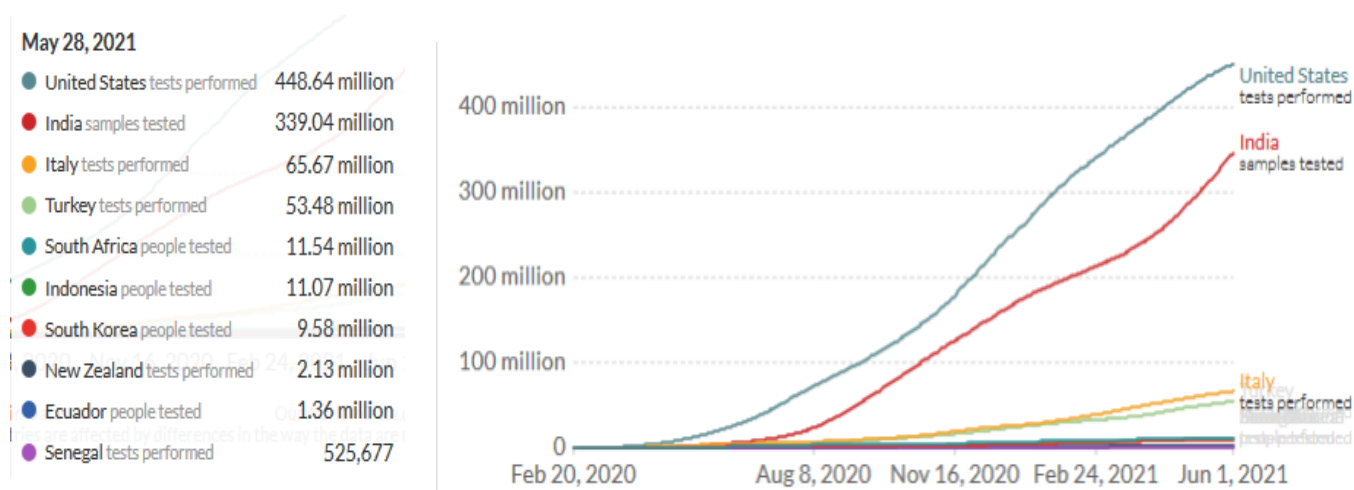


Figure 14. Nombre total de tests COVID-19 effectués dans le monde au 28 Mai 2021, (d'après Our World in Data).

D. Essais et prise en charge thérapeutique

a. Antiviraux

Face à cette pandémie virale, la nécessité de trouver un traitement curatif est un objectif majeur mais bien difficile à atteindre. En effet, contrairement aux infections bactériennes qui sont généralement traitées efficacement par un panel d'antibiotiques, la majorité des infections virales ne présente pas d'antiviral spécifique. Pour de nombreux virus, la principale stratégie passe par la prévention de ces infections grâce à la vaccination de la population puis par le contrôle de la réplication virale, sans éradication définitive du virus. Certaines infections sont éligibles aux antiviraux, tel que le virus de l'herpès avec l'aciclovir ou le VHB et le ténofovir. Cependant, la majorité des antiviraux étant virostatiques et non virucides, ils ne permettent pas d'éliminer les virus de l'organisme hôte (121).

Concernant la COVID-19, plusieurs pistes thérapeutiques ont été explorées, certaines ont vite été abandonnées, devant l'absence d'efficacité, d'autres ont permis l'instauration de recommandations thérapeutiques (122).

En novembre 2020, une molécule commercialisée par Icyte/Lily, obtient une autorisation d'utilisation en urgence : le baricitinib (Olumiant) (123). Il s'agit d'un immunomodulateur originellement utilisé dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère ou de la dermatite atopique. Chez les patients hospitalisés de plus de 10 ans et sous

oxygénothérapie, il est utilisé afin de réduire l'inflammation et les séquelles causées par la sévérité de la COVID-19. Son administration est conditionnée par la délivrance d'une autorisation urgente d'utilisation (EUA) par la FDA (Food and Drug Administration) (124,125).

Une molécule semblant prometteuse est le PF-07321332, produit par Pfizer. Cet antiviral est un inhibiteur de protéase. Il réduirait de 90% le nombre d'hospitalisations dues à la COVID-19. En mars 2021, des essais cliniques de phase III ont été initiés (126). En décembre 2021, la FDA puis l'EMA ont autorisé son utilisation en urgence sous le nom de PAXLOVID™ (127).

D'autres molécules semblaient prometteuses mais aucune étude clinique n'a démontré leur efficacité thérapeutique contre le SARS-CoV-2. Rappelons que pour une molécule mise sur le marché, plus de 10 000 molécules sont criblées avec un dépôt de brevet pour seulement dix d'entre elles (128). Par exemple, la RTU (recommandation temporaire d'utilisation) de l'ivermectine, un antiparasitaire, a été refusée par l'ANSM en avril 2021 pour son insuffisance thérapeutique dans la COVID-19 (129).

La course au traitement a entraîné de nombreux débats médiatiques, comme ce fut le cas pour l'hydroxychloroquine ou le remdesivir (121,130). L'hydroxychloroquine est un immunomodulateur utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumato ide et du lupus érythémateux systémique, avec un effet antiviral *in vitro* sur le SARS-CoV-2 et d'autres virus. Néanmoins, elle n'a pas démontré d'effet *in vivo* significatif. Ne réduisant pas la mortalité, ne freinant pas l'aggravation de la maladie, n'améliorant pas les symptômes, elle n'est donc pas recommandée en prophylaxie ou en traitement curatif d'une infection par le SARS-CoV-2, malgré les revendications médiatiques débutées en France (130–132).

Ainsi, les antiviraux ne sont pas encore la meilleure des stratégies thérapeutiques contre la pandémie de la COVID-19, leur développement lent, fastidieux et peu concluant ne permettant pas de répondre à l'urgence de la situation. Rappelons aussi que le développement d'un médicament dure en moyenne 12 ans et coûte en moyenne 900 millions d'euros (133).

b. Anticorps monoclonaux

Grâce aux nouvelles technologies comme l'intelligence artificielle et la modélisation 3D, l'utilisation d'anticorps monoclonaux serait une stratégie ciblée réaliste et particulièrement avantageuse. Il est ainsi possible de cibler spécifiquement une molécule dont la structure est

connue grâce au mécanisme de complémentarité épitope-paratope et d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules cibles. A l'échelle européenne, plusieurs thérapies furent ou sont en cours d'évaluation par l'EMA et ciblent toutes la protéine d'enveloppe S du SARS-CoV-2 (voir tableau III) (134).

Le 15 Mars 2021, la France a autorisé deux de ces thérapies qui sont des associations de deux anticorps monoclonaux anti-Spike (différents épitopes) sous autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) (135) :

- La bithérapie casirivimab/imdevimab (Ronaprev) du laboratoire Roche (136),
- La bithérapie bamlanivimab/ etesevimab du laboratoire Lilly France (137).

Elles sont utilisables en mono-injection dans les 5 jours après les premiers symptômes pour les personnes positives aux SARS-CoV-2 (non porteuses de la mutation E484K), de plus de 12 ans, à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 et qui ne sont pas sous oxygénothérapie (135).

En juillet 2021, l'indication de ces thérapies a été élargie, après autorisation de la HAS à titre prophylactique, en pré-exposition, chez les patients immunodéprimés n'ayant pas répondu à la vaccination et, à très haut risque de COVID-19 sévère (138).

Le regdanvimab (CT-P59) (Regkirona) (anticorps monoclonal anti-Spike du SARS-CoV-2) développé par le laboratoire Celltrion qui était en phase III d'essai clinique mondial et en cours d'évaluation par l'EMA en juin 2021, a été autorisé en novembre 2021 (139). Il réduirait de 72% le risque d'hospitalisation (140).

Enfin, le Sotrovimab (anticorps monoclonal anti-protéine S) est autorisé par la FDA (141) depuis le 27 mai 2021 sous EUA, en évaluation depuis le 07 mai 2021 puis officiellement recommandé d'être autorisé par l'EMA à la Commission Européenne le 16 décembre 2021 (142). Il est développé par le laboratoire GSK et par VirBiotechnology, Inc. Il s'agirait du seul anticorps monoclonal efficace contre le variant Omicron.

Tableau III. Anticorps monoclonaux anti-COVID-19 potentiellement disponibles dans le monde, juin 2021, (d'après FDA, EMA, ANSM).

DCI	Casirivimab/Imdevimab	Bamlanivimab/Etesevimab	Regdanvimab	Sotrovimab
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonaux anti-protéine Spike du SARS-CoV-2			
Laboratoire	Roche	Lilly France	Celltrion	GSK - VirBiotechnology
Statut	ATUc-EMA EUA-FDA	ATUc-EMA EUA -FDA	Autorisé- EMA	EUA – FDA, Autorisé -EMA
Date d'évaluation	Février 2021	Mars 2021	Février 2021 Recommandation autorisée publiée 11.21 (EMA)	Mai 2021 Recommandation autorisée publiée 16.12.21(EMA)

c. Plasmathérapie

Au niveau mondial (OMS, FDA : USA), européen (EMA) et français (ANSM), la plasmathérapie anti-COVID-19 est autorisée dans le traitement de la COVID-19, depuis avril 2020. Ainsi l'utilisation de plasma de patients convalescents de la COVID-19 permet d'accéder aux anticorps anti-SARS-CoV-2 et d'en faire bénéficier des patients ne répondant pas aux critères d'inclusion d'autres essais thérapeutiques et à risque de forme sévère de COVID-19 (143).

De nombreuses études ont été réalisées, parfois discordantes, en raison de nombreux biais mais si l'on se réfère aux études les plus robustes, dont l'une avec plus de 20 000 patients inclus, quelques conclusions préliminaires peuvent être tirées : le profil de sécurité est important, l'administration précoce de plasma contenant des hauts titres d'anticorps diminue les risques de complication chez les personnes à risque, enfin, l'efficacité est moindre sur les infections sévères (144).

d. Traitements symptomatiques

1) COVID-19 légère à modérée

A ce jour, le principal traitement de la COVID-19 légère à modérée est symptomatique (122). Il est recommandé de traiter les symptômes cardinaux (fièvre, toux sèche, asthénie) par du paracétamol (antalgique palier I, antipyrétique) et du repos tout en s'isolant. Les anti-inflammatoires (stéroïdiens et non stéroïdiens) ne sont pas recommandés et requièrent l'avis d'un médecin (122).

2) COVID-19 sévère

Les patients développant une forme sévère de la COVID-19 sont hospitalisés, notamment pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë qui nécessite une aide respiratoire. Les patients sont mis sous oxygénothérapie à haut débit et sous ventilation mécanique invasive ou non invasive. Le risque de surinfection étant également majoré, l'antibiothérapie peut parfois être recommandée. La prise en charge dépendra aussi des éventuelles comorbidités du patient (122).

En sus des médicaments visant à réduire la charge virale tels que les anticorps monoclonaux ou les antiviraux autorisés, d'autres classes thérapeutiques sont proposées pour réduire le syndrome inflammatoire, l'orage cytokinique et les complications cardiovasculaires tel que des cortico ides, des statines ou des interférons.

Pour conclure, la prise en charge d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessite des soins intensifs dans un service équipé à cet effet et diffère spécifiquement en fonction des complications et comorbidités des patients mais également en fonction des guides thérapeutiques et recommandations officielles.

De nombreux essais cliniques sont en cours et le recueil des résultats est essentiel. Par exemple, le questionnaire *Capacity* impulsé par l'ISARIC (*International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium*) et l'OMS permet à l'échelle européenne de recueillir des données sur les antécédents cardiovasculaires, les renseignements diagnostiques et l'apparition de complications cardiovasculaires chez les patients atteints de la COVID-19 et d'améliorer leur prise en charge (145,146).

e. Traitement prophylactique

Le 9 décembre 2021, **EVUSHELD** (tixag vimab/cilgavimab) a obtenu une autorisation d'accès précoce par l'ANSM et la HAS, en préexposition à la COVID-19 pour les patients de plus de 18 ans lorsqu'ils ne sont ni éligibles à la vaccination et à haut risque de forme dite sévère de la COVID-19, ni répondeurs (ou insuffisamment) au schéma vaccinal complet recommandé et appartenant à l'une des sous-classes de très haut risque de forme sévère COVID-19 (patients greffés d'organe solide, atteints d'hémopathie lympho ide, traités sous anticorps anti-CD20...)(147,148).

E. Gestion politique et santé publique

Afin de limiter au mieux la propagation du virus dans le monde entier tout en essayant de traiter les patients souffrant de COVID-19 sévère et de limiter la mortalité, de nombreux moyens politiques et économiques ont été mis en place.

Rappelons que le virus SARS-CoV-2 était jusqu'alors un pathogène inconnu dont la propagation exponentielle a engendré un état d'urgence mondial. Cela a nécessité une adaptation rapide à la situation. Il a donc fallu l'étudier en urgence afin d'apporter un maximum d'informations pour prendre en charge la COVID-19 et développer des traitements efficaces en quelques mois.

La première résolution stratégique pour freiner la propagation du virus a été d'ordre épidémiologique. En effet, pour contrôler la pandémie, il a fallu la suivre en temps réel. Pour cela, plusieurs outils épidémiologiques et accords internationaux ont été mis en place.

Our world in data (3) est une référence épidémiologique mondiale dont les données sont utilisées par l'OMS ou Google. Gérée par l'université d'Oxford, elle est une m tadbse de données et un bien public, qui sert à analyser des éléments épidémiologiques comme le taux de positivité au SARS-CoV-2 ou le taux de mortalité en fonction des zones géographiques et dans le temps.

Des universités tel que celle de John Hopkins (USA) ainsi que des Etats et territoires partagent leurs données et des tableaux de bord épidémiologiques en temps réel afin de suivre la pandémie et le déroulement de la vaccination : l'OMS (149) en présentant des *dashboards*, tables de données et graphiques ; l'Europe en partageant ses résultats statistiques avec « Eurostat » (150) ; ou encore le gouvernement français *via* une plateforme dédiée. Au sein même du

Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, des données épidémiologiques sont mises à disposition, tel que le nombre de patients infectés dans chaque service et dans le temps ou le taux d'occupation des services de réanimation (Figure 15) (151). En effet, la traçabilité consciencieuse et le partage de données scientifiques certifiées à toute échelle sont des outils clefs de la gestion de la pandémie.

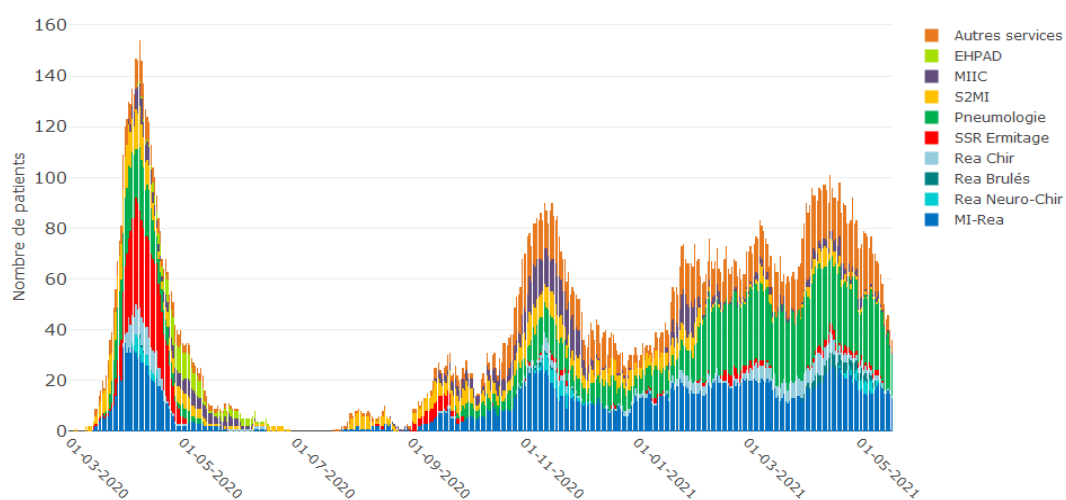


Figure 15. Nombre de patients par jour dans les services du CHRU de Tours depuis mars 2020, (D'après des données du CHRU de Tours).

De plus, des organismes partagent en “*Open Data*” leurs propres données, comme DataCovid qui effectue des sondages randomisés hebdomadaires sur des échantillons représentatifs de populations (152).

De nombreux moyens ont donc été déployés pour assurer le développement et la mise en place d'outils épidémiologiques exploitables scientifiquement comme l'exigeait l'accord signé par l'OMS et les Etats de la 73^{ème} Assemblée mondiale de la santé (5).

Afin de ralentir la propagation du virus et de réduire les taux d'occupation des services hospitaliers, en particulier de réanimation, les gouvernements ont instauré des restrictions sanitaires comme les gestes barrières (port du masque, distanciation sociale, désinfection des mains, etc.) ou les confinements, plus ou moins longs et répétés. Ces mesures de distanciation physique et de restriction des libertés notamment de liberté de circulation ont permis de ralentir la transmission de la COVID-19. Néanmoins, cela a engendré des conséquences sociales et économiques délétères sur les individus, les communautés et les sociétés (153,154).

En France, trois confinements ont été instaurés en 1 an (les 16 mars 2020, 30 octobre 2020 et 3 avril 2021) suivis de déconfinements progressifs, entrecoupés de couvre-feux et de jauges limitant les capacités d'accueil de nombreux établissements (commerces, lieux de loisir...) (13). Les frontières ont également été totalement ou partiellement fermées et les déplacements interrégionaux et internationaux, soumis à des laissez-passer.

Aussi, Apple et Google ont permis d'observer les tendances de mobilité des populations impactées par les confinements et par une fermeture des frontières plus ou moins stricte sur les territoires du globe (155) (156). Par exemple, il fut observé une diminution de plus de 80% de la mobilité en Italie en avril 2020, entraînant un pic de mobilité positive supérieure à 100% fin août 2020 (Figure 16).

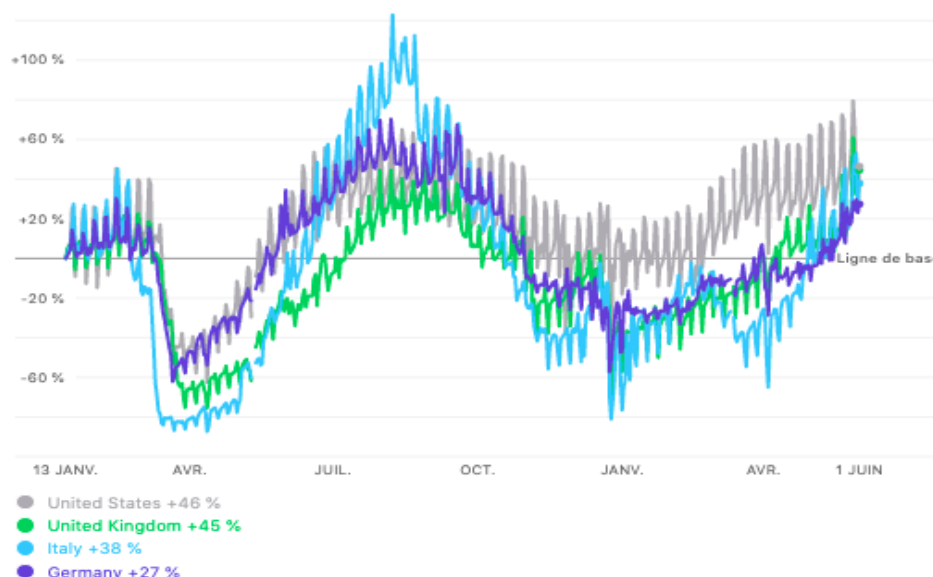


Figure 16. Impact de la crise sanitaire COVID-19 sur la mobilité humaine. La courbe bleu cyan illustre le premier confinement général italien entre mars et juin 2020 ainsi que son déconfinement progressif, puis un deuxième confinement avec de nouveau une diminution de la mobilité dès octobre 2020. Les mêmes tendances sont observées pour d'autres pays comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni (d'après Apple).

Les technologies numériques telles que les applications mobiles informant sur la situation pandémique, traçant les cas contacts, partageant les résultats de test, les alertes sanitaires, conservant les attestations de déplacement, ont été de précieux outils de santé publique (157). L'application allemande Corona-Warn a permis de transmettre 1,2 million de résultats de tests depuis les laboratoires jusqu'aux utilisateurs, en 100 jours d'activité ; en Inde, l'application Aarogya Setu a été téléchargée par 150 millions d'utilisateurs et a aidé les autorités de santé publique municipales à déterminer les zones où des foyers épidémiques pourraient apparaître et à renforcer le dépistage de manière ciblée. Au Danemark, plus de 2700 personnes ont

bénéficié d'un dépistage de la COVID-19 suite à des notifications envoyées par une application mobile. Au Royaume-Uni, le service national de santé a lancé une nouvelle version de son application de suivi de la COVID-19, téléchargée plus de 10 millions de fois au cours de la première semaine tandis qu'en France, nous avons TousAntiCovid largement utilisée par la population (157).

En plus d'être un support direct d'information de santé publique, elles permettent, aujourd'hui, d'attester du statut immunitaire vis-à-vis du SARS-CoV-2, de tout individu le souhaitant, avec l'intégration du passeport vaccinal (158).

Ainsi, il a fallu s'adapter à la situation en fournissant en quelques jours et pour de nombreux mois des masques et des tenues de protection, du gel hydro-alcoolique en quantité suffisante, des respirateurs médicaux et soutenir les professionnels de santé en réquisitionnant des étudiants de santé volontaires ou l'aide de professionnels de santé retraités tout en limitant les déplacements de la population au strict nécessaire (158,159). Les industries ont adapté leur chaîne de production en ces temps de crise, à l'instar de celle du textile pour fabriquer des masques ou des combinaisons ou de celle de la cosmétique pour produire du gel hydro-alcoolique (par exemple LVMH et ses flacons d'alcool apostillés « Dior »). La solidarité s'est instaurée à tous les niveaux.

Une organisation logistique a dû être pensée afin d'offrir un dépistage adapté à l'ampleur de la situation : réquisition et formation des professionnels de santé au prélèvement rhino-pharyngé, production et adaptation des kits de RT-PCR et de matériel de prélèvement, instauration de protocoles sanitaires en urgence, amélioration de l'accessibilité aux tests et aux soins pour tous (prise de rendez-vous sur internet *via* Doctolib par exemple ou par téléphone, téléconsultation à domicile ou en pharmacie...), aménagement de lieux de prélèvements (centres hospitaliers, stands extérieurs sous des barnums, pharmacies, gymnases...), obtention rapide des résultats ainsi qu'une prise en charge adaptée (quarantaine, isolement, contact-tracing, hospitalisation en service COVID-19, etc.) (13).

Par conséquent, de nombreux accords et ordonnances politiques ont été signés pour structurer la crise sanitaire mais également pour fournir les moyens financiers nécessaires à cette organisation. L'Université d'Oxford a notamment mis en place le tracker OxCGRT (*Oxford COVID-19 Government Response Tracker*) soit l'outil de suivi des réponses gouvernementales à la COVID-19 d'Oxford pour recueillir les mesures "COVID-19" politiques, économiques, médicales et vaccinales prises par les gouvernements du monde entier et pour les comparer

(160). La crise a engendré des disparités entre les pays développés et les pays en voie de développement mais aussi au sein même des populations pour les plus vulnérables.

Le 21 juin 2021, le Fonds COVID-19 SRF (*Solidarity Response Fund*, fonds de réponse de solidarité) mise en place par l'OMS a récolté, en 1 an, plus de 252 millions de dollars (US) de la part de plus de 600 000 donateurs du monde entier (159) : 169 millions de dollars ont été distribués à l'OMS afin de se procurer et de distribuer les produits essentiels et de coordonner les interventions, 10 millions de dollars au CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*, c'est-à-dire la « Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies ») pour catalyser et coordonner la R&D (recherche et développement) mondiale sur les vaccins ou encore 10 millions de dollars à l'UNICEF (le Fonds des Nations unies pour l'enfance) pour soutenir les communautés vulnérables dans les milieux à faibles ressources. L'OMS et Global Citizen ont, par exemple, co-organisé le concert «*One World: Together At Home*», une émission spéciale mondiale pour célébrer et soutenir les agents de santé de première ligne. Le concert a recueilli un total de 127,9 millions de dollars, fournissant 55,1 millions de dollars au SRF et 72,8 millions de dollars aux intervenants locaux et régionaux (159).

L'ACT *accelerator*, l'accélérateur d'accès aux outils sur la COVID-19, a récolté en avril 2021 plus de 11 milliards de US \$ sur les 22,1 milliard estimés nécessaire pour accélérer l'accès aux soins liés à la COVID-19 et du développement de la prise en charge (vaccin, traitement, R&D, tests, etc.) dans le monde (161).

L'OMS a mis en place et actualisé des guides stratégiques pour la COVID-19 depuis mars 2020, tel que le « Plan stratégique de préparation et d'intervention en cas de COVID-19 » (PRS 2021) dont l'objectif principal est de ralentir la progression des infections à SARS-CoV-2 (162).

F. La stratégie vaccinale : une solution contre la COVID-19 ?

Face à l'absence de traitement et devant une progression constante du virus, une course planétaire se joue : celle au vaccin anti-COVID-19.

Comme expliqué précédemment, l'infection par le SARS-CoV-2 est particulièrement contagieuse et parfois mortelle mais aussi immunisante pendant plusieurs mois grâce à la production d'anticorps neutralisants, de très rares réinfections ayant été observées. Infectant l'ensemble de la population, indépendamment des profils, la stratégie de l'immunité collective

est donc une solution efficace, sûre, réalisable et rentable. Les infections virales sont majoritairement prévenues par des mesures préventives comme la vaccination. En effet, le but d'un vaccin est de stimuler le système immunitaire et le préparer à une potentielle infection. Ainsi, une immunité collective efficace est atteinte si une proportion suffisante de la population est naturellement contaminée et/ou vaccinée. En Octobre 2021, l'OMS a déclaré avoir pour objectif de vacciner 70% de la population mondiale et de chaque pays afin d'avoir un impact sur la transmission du virus d'ici mi-2022 (18,161,163). Cela représente 11 milliards de doses. Par conséquent, l'immunité collective protégerait les plus fragiles comme ceux qui ne peuvent pas être vaccinés tels que les nouveau-nés dont le système immunitaire n'est pas assez mature ou les personnes ne répondant pas ou peu à la vaccination (162). En 2012, l'OMS a notamment estimé que les vaccinations des enfants permettaient d'éviter 2,5 millions de morts chaque année (164).

Par ailleurs, cette pandémie touche lourdement l'économie mondiale avec de sévères conséquences en plus de son impact sanitaire et médical. D'après l'Alliance du Vaccin, Gavi, le plus rentable des investissements de santé publique serait le vaccin (165). En effet, d'après le COVAX, issu d'une collaboration de plusieurs organismes (OMS, UNICEF, Gavi, ACT), l'introduction d'un vaccin anti-COVID-19 empêcherait "la perte de 375 milliards de dollars dans l'économie mondiale chaque mois"(166).

II. LA COURSE AU VACCIN ANTI-COVID-19

A. La Vaccination

a. Généralités

La vaccination est une méthode d'immunisation active qui consiste à administrer un agent infectieux modifié, dans son intégralité ou en partie, chez un hôte. L'introduction de ce microorganisme affaibli ou amoindri permet de stimuler le système immunitaire en induisant une réponse adaptative, avec la production d'anticorps spécifiques et de lymphocytes mémoires, le but étant de le protéger de la maladie infectieuse en cas de contamination ultérieure (Figure 17) (167).

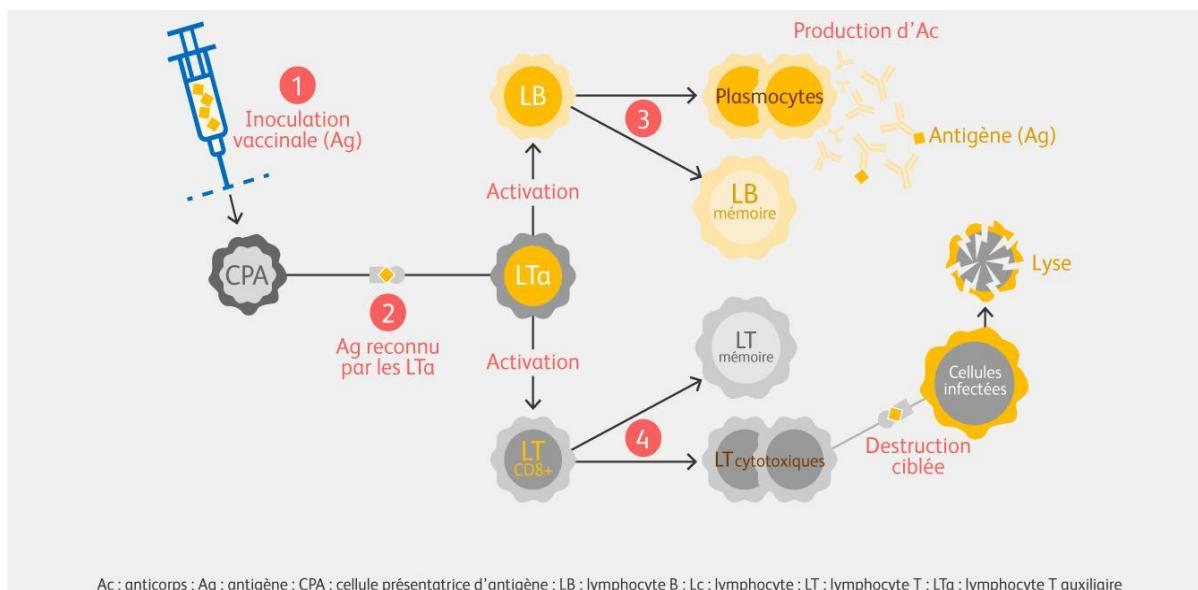


Figure 17. Fonctionnement schématisé d'un vaccin : À la suite de l'inoculation d'un antigène, le système immunitaire s'active en générant une réponse cytotoxique à LT et humorale spécifique, afin de lyser les cellules infectées et de produire des anticorps spécifiques anti-antigène (d'après les cahiers de l'Ordre des Pharmaciens, 2016.).

Empiriquement, elle débute avec les premières variolisations (inoculation de pus des vésicules de personnes touchées par la variole) au Moyen Âge, cristallisée par les travaux d'Edward Jenner au 18^{ème} siècle (168,169). En effet, en 1796, il inocule le virus de la vaccine (variole de la vache) à des patients, les "protégeant" ainsi de la variole humaine. Le premier vaccin humain est mis au point par Louis Pasteur, au 19^{ème} siècle, par atténuation du virus de la rage et sauve l'enfant Joseph Meister mordu par un chien enragé, d'une mort certaine (169).

Aujourd'hui, il existe de nombreux vaccins protégeant contre une vingtaine de maladies infectieuses dans le monde ce qui représente d'après l'OMS (170), 2 à 3 millions de vies sauvées chaque année. Il existe également des vaccins permettant, en plus de protéger de maladies aiguës, de limiter la survenue de cancers. C'est le cas des vaccins contre l'hépatite B (1982) et contre le papillomavirus humain (2006) qui permettent la prévention respectivement du carcinome hépatocellulaire et du cancer du col de l'utérus.

Grâce à la vaccination, la variole a été éradiquée en 1980, le virus de la poliomyélite a été éliminé de l'ensemble des pays où il circulait (dont les Etats-Unis (Figure 18), excepté en Afghanistan et au Pakistan. Plus d'1 milliard de doses anti-hépatite B ont été injectées et en 2019, environ 85 % des nourrissons dans le monde ont reçu les trois doses du vaccin diphtérie-

tétanos-coqueluche (DTC3), soit 116 millions d'enfants protégés contre ces maladies infectieuses graves, voire mortelles (170).

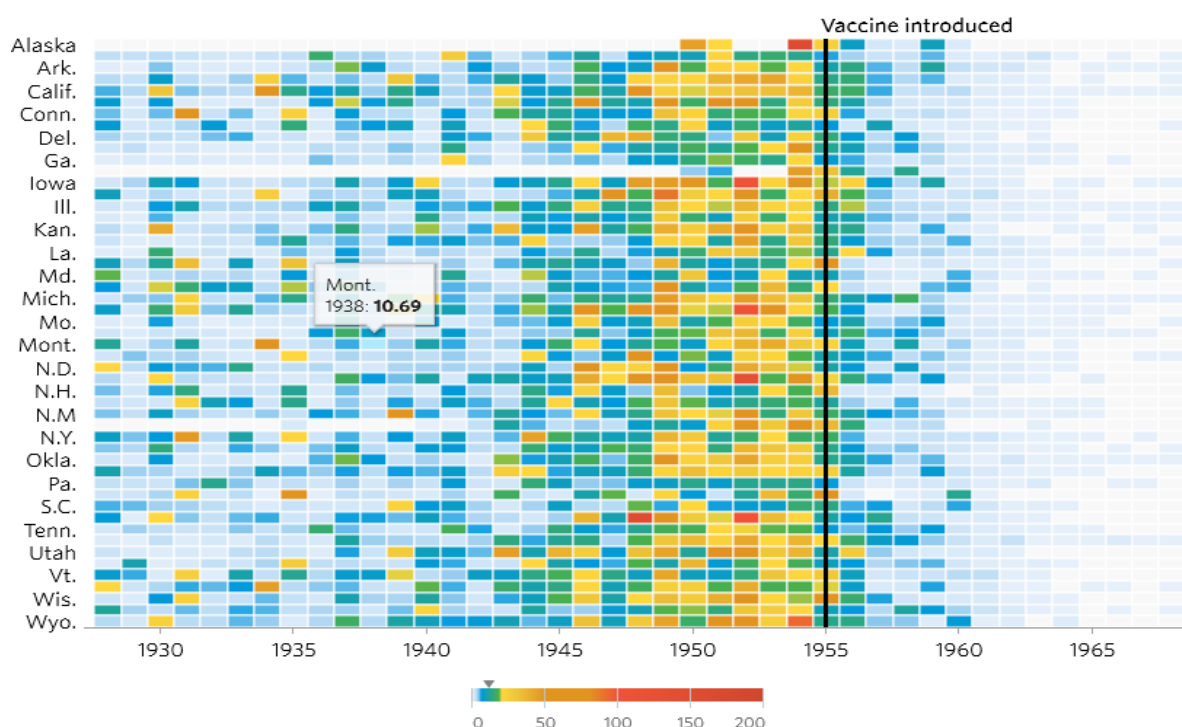


Figure 18. Nombre de personnes infectées par le poliovirus pour 100 000 habitants, aux Etats-Unis, à travers les ans (171). Suite à l'utilisation de vaccins contre la poliomyélite, le nombre de cas a largement diminué, jusqu'à l'élimination du poliovirus dans de nombreux états, par exemple dans le: Connecticut.

Il existe plusieurs types de plateformes vaccinales (172,173) :

- **Les vaccins vivants atténués** : constitués de l'agent infectieux vivant modifié, dont le pouvoir infectieux est diminué mais dont la capacité antigénique est intacte et permet d'induire une réponse immunologique. Très efficace, ce type de vaccin reste contre-indiqué chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées. C'est le cas du vaccin contre la fièvre jaune ou du vaccin ROR (rougeole-oreillon-rubéole).
- **Les vaccins inactivés** : constitués soit d'un élément antigénique de l'agent infectieux (protéine d'enveloppe, toxine...) ou de la totalité de l'agent infectieux inactivé comme le vaccin contre la grippe.
- **Les vaccins recombinants** : constitués d'un antigène vaccinal produit à partir d'une cellule animale ou d'une levure, par génie génétique. Cela peut être des fractions

antigéniques de types protéines telles que pour les vaccins anti-hépatite B, papillomavirus ou méningocoque.

- **Les vaccins à ARN messager (ARNm) :** qui ne sont pas constitués d'éléments antigénique mais d'ARN messagers qui vont ensuite être exprimés en éléments antigéniques à l'aide de la machinerie cellulaire de l'hôte, tels que certains vaccins anti-COVID-19.
- **Les vaccins à vecteur viral (adénovirus) :** sont composés d'un autre virus, le vecteur, non infectieux et modifié afin qu'il transporte un fragment de génome du virus d'intérêt. Le fragment de génome est ensuite pris en charge par la machinerie cellulaire de l'hôte pour produire l'antigène immunisant. Plusieurs vaccins contre la COVID-19 utilisent cette technologie, le vecteur viral étant un adénovirus.

Les vaccins sont généralement formulés avec des adjuvants pour augmenter la réponse immunitaire, tandis que des conservateurs et des stabilisants peuvent être utilisés pour maintenir la qualité des vaccins.

Les vaccins peuvent être une combinaison de plusieurs antigènes différents ciblant en un seul vaccin plusieurs maladies. Il existe par exemple, le vaccin trivalent ROR ou encore celui pentavalent contre les diphtérie-tétanos-coqueluche-*Haemophilus influenzae b*- virus de l'hépatite B (172). Ainsi, la diminution du nombre d'injections permet une augmentation de la couverture vaccinale. D'après l'OMS et l'UNICEF, Gavi (174,175) a permis une couverture vaccinale du vaccin pentavalent de 81% des enfants dans le monde. En effet, le vaccin est un médicament très rentable qui permet une économie majeure financière car le coût d'une population malade est particulièrement important.

De plus, les innovations apportées par les biotechnologies et le génie génétique ont conduit à de vraies améliorations du processus de fabrication au mécanisme pharmaco-vaccinal de stimulation de l'immunité. Tel fut le cas de la technologie de l'ADN recombinant permettant la production du vaccin contre l'hépatite B, la mise en place de la culture cellulaire synthétique dès 1954 par Jonas Salk pour le vaccin contre la poliomyélite ou encore le développement d'une forme orale de ce dernier par Albert Sabin (172).

Le prix moyen pondéré par dose de vaccin pentavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite, l'*Hib* a diminué de 49%, passant de 1,68 dollar en 2015 à 0,86 dollar en

2019 (176). D'après une étude publiée dans le journal *Health Affairs* en 2018, les vaccins administrés entre 2016 et 2030 empêcheront 24 millions de personnes dans 41 pays les plus pauvres du monde de plonger dans la pauvreté (176).

Néanmoins, 1,5 millions de personnes décèdent chaque année d'une maladie évitable par la vaccination, 19,7 millions d'enfants sont sous-vaccinés et une femme meurt du cancer du col de l'utérus toutes les deux minutes dans le monde. La sensibilisation à la vaccination mérite donc encore des efforts (37,177).

b. Développement d'un vaccin

La recherche et le développement d'un médicament prend des années, de 9 à 14 ans en moyenne pour un vaccin voire plus (il n'y a toujours pas de vaccin anti-VIH après 30 ans de travaux) et coûte des centaines de millions d'euros (168). La recherche est menée par les chercheurs d'universités, de fondations publiques et de laboratoires pharmaceutiques.

Le 4 mars 2020, des appels aux dons pour la recherche sur la COVID-19 ont été lancés auprès des membres du GloPID-R (*Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness* soit « Collaboration mondiale en matière de recherche pour la préparation aux maladies infectieuses ») afin d'organiser les différentes thématiques de recherche avec des fonds suffisants (178). Une feuille de route récapitulative a été mise au point en 2020 par l'OMS afin de structurer la recherche autour de la COVID-19 à l'échelle internationale et d'organiser les actions à mettre en place ainsi que les objectifs à atteindre.

Par exemple, la Commission européenne a légué 90 millions d'euros aux volets thérapeutique et diagnostique tandis que le CEPI s'est investi sur le développement des vaccins et l'AMED (l'Agence japonaise pour la recherche et le développement dans le domaine médical) avec 5 millions de dollars pour la recherche sur les kits de diagnostic rapide et les traitements (178).

Avant de concevoir un vaccin, l'étude de l'agent pathogène est nécessaire : ses caractéristiques, la pathologie qu'il engendre, sa structure (antigénicité) et son immunogénicité. Le choix de la plateforme vaccinale se fait, en accord avec les caractéristiques du pathogène et les outils à disposition du fabricant : vaccin recombinant, vaccin vivant atténué, etc.

  la suite de la conception du vaccin "test/candidat", les essais cliniques doivent être réalisés avant dépôt du dossier d'AMM (tableau IV). Ces essais cliniques sont structurés en plusieurs phases débutant par un développement préclinique en laboratoire avec des essais *in vitro* puis

in vivo sur l'animal afin d'en déterminer l'innocuité (dose optimale thérapeutique inoffensive), la tolérance et l'efficacité (ici, le pouvoir immunogène). Ensuite, commencent les essais cliniques chez l'Homme, en 4 phases, après obtention de l'avis du Comité de protection des personnes et l'autorisation de l'ANSM (179).

Tableau IV. Les phases cliniques, (d'après l'ANSM)

PHASES CLINIQUES	Nombre de personnes	Caractéristiques	Objectif
PHASE 1	10-100	1 ^{ère} injection chez l'Homme sain adulte, avec plusieurs posologies et schémas vaccinaux	Tolérance & efficacité (pouvoir immunogène en fonction
PHASE 2	50-500	Posologie finale	Tolérance
PHASE 3	+1 000	Tests à plus grande échelle	Efficacité et tolérance
PHASE 4	Population cible	Post-AMM, en conditions réelles	Tolérance, efficacité et sécurité, potentiels effets indésirables

70% du temps de fabrication sont consacrés aux contrôles de qualité et de sécurité car, étant un médicament dit immunologique (réglementation européenne) avec une origine biologique, la variabilité de production peut être importante et jouer sur la reproductibilité. En effet, il nécessiterait entre six à vingt-deux mois pour produire un vaccin contre quelques semaines à six mois en général pour des médicaments dits chimiques. Les procédés de fabrication sont donc particulièrement longs et complexes (179).

La fabrication d'un vaccin comprend deux grandes étapes : la production de la substance active et la production pharmaceutique (Tableau V).

Tableau V. Les étapes de la fabrication d'un vaccin (168).

La fabrication de la substance active	La mise en forme pharmaceutique
1. Constitution de la banque de germes (aux propriétés précises, sans mutation) 2. Mise en culture et amplification 3. Récolte 4. Purification et concentration 5. Inactivation de la substance produite si nécessaire (chaleur, formol, etc.) 6. Fabrication des valences antigéniques (si besoin)	1. Assemblage des valences pour les vaccins combinés 2. Formulation (ajout d'adjuvants et de stabilisants) 3. Répartition aseptique 4. Lyophilisation (optionnel) 5. Conditionnement (étiquetage et mise en lot (50 000 à 1 million de doses par lot selon le type de vaccin) 6. Contrôle et libération des lots 7. Livraison des lots dans les pharmacies, hôpitaux, centres de vaccination, etc.

Après obtention de l'AMM par les agences gouvernementales responsables du médicament tels que l'EMA (Europe), la FDA (Etats-Unis) ou l'ANSM en France, le vaccin peut être commercialisé. Il y a plusieurs procédures de demande d'AMM : procédures centralisées, de reconnaissance mutuelle ou décentralisées. Le vaccin doit répondre aux trois principaux critères : efficacité, sécurité, qualité. En France, leur prix et leur taux de remboursement par l'Assurance Maladie sont négociés en fonction de leur service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) (168,179).

Chaque vaccin suit un schéma vaccinal donné, c'est-à-dire le nombre d'injections et de rappels garantissant son efficacité. Par exemple, le vaccin ROR doit être injecté en deux fois, d'abord au 12ème mois de vie puis entre 16 et 18 mois (rappel). Un vaccin peut également être compris dans un calendrier vaccinal national. En France, 11 vaccins sont obligatoires, inscrits dans un calendrier vaccinal depuis 2018 (Annexe IV), d'autres sont recommandés comme celui de la grippe chez les personnes de plus de 65 ans. Aussi, à la suite des politiques vaccinales établies par les États, une partie X de la population est vaccinée, le rapport de cette population sur la population totale correspond à la couverture vaccinale. Cette dernière doit atteindre un certain

taux, fixé par les recommandations de l'OMS et par les grandes instances de santé publique afin d'assurer la protection de l'ensemble de la population. Concernant le vaccin anti-hépatite B, l'objectif de couverture vaccinale mondiale avec trois doses pour 2020 et 2030 est de 90% par exemple (180).

c. Développement d'un vaccin anti-COVID-19

Produire un vaccin en temps de pandémie nécessite une adaptation des processus de fabrication standards et de prendre des risques en  ouvrant sur les différentes étapes de conception en parallèle. Le but est de gagner cette course contre le virus tout en respectant les dispositifs habituels de suivi de sécurité et d'efficacité.

L'industrie pharmaceutique, en collaboration avec la communauté scientifique, les startups d'innovation et les gouvernements, a dû concevoir en un temps record un vaccin pour contrôler cette pandémie. Plusieurs stratégies de plateformes vaccinales ont été étudiées, testées et mises sur le marché tandis que beaucoup d'autres ont aussi été abandonnées. Pour les vaccins anti-COVID-19, la durée des développements précliniques et cliniques a duré plusieurs mois contre plusieurs années en temps habituel (annexe V) et la manufacture a débuté directement à grande échelle dès les phases d'essais cliniques (181).

Comme expliqué précédemment, l'infection par le SARS-CoV-2 induit une réponse humorale avec la production d'anticorps dirigés contre la protéine d'enveloppe, la Spike et contre celles de la nucléocapside ainsi qu'une réponse lymphocytaire T. Le choix de la vaccination comme stratégie thérapeutique face à l'urgence de la situation fut celle retenue par l'OMS et ses partenaires. En effet, la majorité des personnes infectées s roconvertissent dans les 8 à 15 jours, le taux de séroconversion est d'environ 90 % à J10, associée à une diminution de la gravité de la COVID-19 (182). En plus des mesures barrières, la vaccination permettra de diminuer l'impact de l'épidémie et de réduire la mortalité et la morbidité liées à l'infection virale. D'après l'OMS, pour mettre fin à la pandémie, il faudrait vacciner au moins 40 % de la population de chaque pays d'ici la fin de 2021 et au moins 70 % d'ici le premier semestre de 2022 (182) (183).

L'OMS et les grandes instances ont établi plusieurs fonds budgétaires, accords et alliances afin d'accélérer le processus de développement vaccinal tout en assurant la parité de son accès entre les pays et ce, dans les meilleures conditions possibles au vu du contexte sanitaire. Par exemple, le Gavi, l'Alliance du Vaccin, a développé le COVAX qui est le pilier « vaccin » mondial

soutenu par l'OMS, composé de plusieurs outils, tel que principalement, l'accélérateur ACT qui est le dispositif mondial de partage des risques pour l'achat groupé et la distribution équitable de futurs vaccins contre la COVID-19, ou encore le SRF qui est l'un des fonds développés par l'OMS pour la COVID-19 afin de financer les plans de vaccination dans les pays les plus vulnérables, la livraison de fournitures vitales et la garantie d'une meilleure prévention des infections, le renforcement des systèmes de surveillance et de la confiance au sein des communautés (183).

C'est grâce aux moyens fournis par ces collaborations internationales que 4 vaccins furent autorisés début 2021. Si seuls les pays riches ont accès aux vaccins, accentuant l'inégalité d'accès aux soins, la réintroduction et la circulation des variants et des nouvelles contaminations auront lieu par les mouvements migratoires et le commerce international, rendant inefficaces les efforts fournis. De plus, d'après Gavi, l'introduction d'un vaccin empêcherait la perte de plus de 375 milliards de dollars dans l'économie mondiale, chaque mois.

Depuis sa création en 2000, Gavi a aidé à vacciner plus de 822 millions d'enfants - et à prévenir plus de 14 millions de décès, réduisant de moitié la mortalité infantile dans 73 pays en développement (184). A travers le COVAX, elle permet d'avoir des doses pour au moins 20% de la population des pays, un portefeuille de vaccins diversifié, des vaccins livrés dès qu'ils sont disponibles, de contribuer à mettre fin à la phase aiguë de la pandémie et à la reconstruction des économies. Le COVAX travaille en étroite collaboration avec l'UNICEF qui est un partenaire clé sur le terrain.

De plus, le sommet mondial sur la vaccination organisé par le Royaume-Uni a permis de collecter 8,8 milliards de dollars auprès de 31 gouvernements donateurs et 8 fondations, entreprises et organisations, dans le but de vacciner 300 millions d'enfants et de soutenir la lutte mondiale contre la COVID-19 (184).

En parallèle des recherches de fonds, les laboratoires ont bataillé pour trouver les innovations nécessaires au développement vaccinal tel que l'arrivée d'un nouveau type de plateforme vaccinale : celle à ARN messager. L'association entre BioNTech SE et Pfizer a permis d'allier le savoir-faire biotechnologique sur l'ARNm de la start-up allemande et le pouvoir de production et de distribution du géant pharmaceutique américain. En effet, il est question de milliards de doses. Ce vaccin contre la COVID-19, fut le premier en essai clinique de phase

III, puis, en décembre 2020, le premier au monde, à obtenir une autorisation par l'EMA, de mise sur le marché sous le nom commerciale Comirnaty (185).

Rappelons également que le vaccin est un médicament assez particulier car il n'est généralement pas indiqué pour traiter mais pour prévenir la maladie, qu'il est donc habituellement adressé à des sujets en bonne santé et que son bénéfice individuel est hypothétique et différé, alors que son risque est souvent immédiat dû à ses effets secondaires. Cependant, dans le contexte de la pandémie actuelle, le bénéfice attendu du vaccin contre la COVID-19 sera individuel et rapide puisqu'il est attendu l'absence de survenue de l'infection dans un délai à court terme. La majorité des patients touchés par la COVID-19 étant la population adulte, la priorité fut de développer des vaccins pour cette cible avant de se focaliser sur la vaccination pédiatrique.

Lorsque les phases d'essais cliniques ont été validées, les dossiers d'AMM ont principalement été déposés aux instances réglementaires européenne et américaine pour sa distribution mondiale : EMA et FDA, avant d'être ensuite évalués par l'OMS pour qu'ils soient officiellement homologués par cette dernière (186). La durée de vérification par l'EMA d'un dossier d'AMM pour un médicament lambda est de 210 jours maximum. Concernant les vaccins anti-COVID-19, l'évaluation a duré 1 mois et 1 mois et demi respectivement pour les vaccins de Pfizer-BioNtech et de Moderna (187). Dans un souci de transparence, le rapport d'évaluation est accessible à tous et à partir du jour de la délivrance de l'AMM, et non pas dans les 2 semaines suivantes.

Enfin, lorsque l'AMM est délivrée par l'EMA, elle l'est pour tous les pays de l'Europe simultanément. Néanmoins, les AMM sont d'abord délivrées sous forme d'AMM dite *conditionnelle* par la Commission européenne du fait de ce contexte pandémique et de l'urgence de la situation (31). D'autres vaccins comme le Covishield par le Serum Institute of India, le VeroCell développé par le laboratoire chinois Sinopharm-BIBP, le CoronaVac par le laboratoire chinois Sinovac ou encore le Sputnik V par le laboratoire russe Gamaleya sont autorisés mais sur leurs territoires respectifs par leurs propres instances réglementaires, respectivement la DCGI (*Drugs Controller General of India*), la NMDA (*National Medical Products Administration*) et la Russian NRA (186).

Le 1^{er} juin 2021, l'OMS a finalisé leur évaluation, homologuant 7 vaccins anti-COVID-19 (ceux des laboratoires Pfizer-BioNtech, AstraZeneca-Oxford, du Serum Institute of India, Janssen, Moderna, Sinopharm et de Sinovac) tandis qu'elle renforce l'évaluation notamment de Sputnik V tout en débutant celle du deuxième vaccin indien : Covaxin (laboratoire Bharat Biotech) avant d'évaluer ceux en développement et en essais, tels que Nuvaxovid par Novavax (USA), Curevac (Allemagne) ou Sanofi Pasteur (France) (186). L'EMA n'a, quant à elle, autorisé l'utilisation que de 4 vaccins (Cominarty de BioNTech-Pfizer, Spikevax de Moderna, Vaxzevria d'AstraZeneca et COVID-19 Vaccine Janssen) sur le territoire européen, mais évalue actuellement le dossier de mise sur le marché du vaccin de Novavax : Nuvaxovid, et surveille 4 autres vaccins candidats (Sputnik V, COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated de Sinovac, Vidprevtyn de Sanofi Pasteur et VLA2001 de Valneva) (32).

En effet, ces AMM conditionnelles ou urgentes d'utilisation (EUA) permettent l'autorisation de commercialisation de médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait avant que les données au long cours ne soient disponibles sur l'efficacité et la sécurité. Les laboratoires fournissent ensuite les données complémentaires des dernières études et de celles en cours dans des délais fixés par l'EMA pour confirmer le rapport bénéfice/risque positif afin d'être converti en AMM standard. Elle est accordée pour un an renouvelable (31).

Ensuite, chaque pays doit surveiller localement la tolérance des vaccins (le signalement d'effets indésirables) puis partager ces données de pharmacovigilance à l'EMA, la FDA ou à l'OMS. A l'échelle régionale, la France possède des centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament (CRPV) et à son échelle nationale, l'ANSM, puis à celle européenne, il y a donc l'EMA tandis qu'à l'internationale en collaboration avec l'OMS, il y a le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (le PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

Les laboratoires fabricants de vaccins anti-COVID-19 ont l'obligation de partager les PSURs (*periodic safety update report*, des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité) de leur vaccin non pas classiquement tous les 6 mois mais chaque mois. A travers le plan de gestion de risques coordonnés par l'EMA, les instances doivent renforcer la surveillance en favorisant la stimulation des déclarations des effets indésirables grâce à des moyens tels que des plateformes de signalement (signalement.social-sante.gouv.fr), un SMS à J+7 aux personnes vaccinées incitant à partager tout effet indésirable, la transmission le jour même à l'ANSM et au CRPV rapporteurs de tout effet indésirable dit *grave* en France. Également, dans le cas d'un signal

détecté en France ou à l'international, les autorités compétentes des États membres de l'Union européenne s'informeront mutuellement pour prendre des dispositions concertées (188).

Tandis que l'EMA transmet ses données de surveillance *via* le PRAC et son portail de déclaration des effets indésirables, EudraVigilance (189). A travers le projet ACCESS (*vACcine COVID-19 monitoring readinESS*), l'EMA et son réseau de 22 centres européens de pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance gèrent tout effet indésirable dit d'intérêt des vaccins contre la COVID-19 et ce, en temps réel. Elle partage ses données sur les vaccins anti-COVID-19 au niveau international avec l'ICMRA (*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*) aussi.

Tout est organisé afin que les informations sur la sécurité et l'efficacité des vaccins respectent de façon optimale les valeurs d'éthique et de déontologie à travers la transparence et la communication des données.

Ainsi, le développement des vaccins anti-COVID-19 a demandé de nombreux moyens financiers, scientifiques et politiques. À la suite de ce défi spectaculairement relevé par les laboratoires pharmaceutiques, en moins d'une année, au moins 4 vaccins ont été autorisés sur le marché (depuis mars 2021) pour faire face à la pandémie (186).

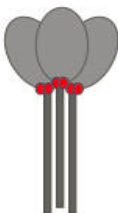


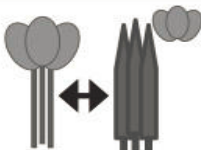


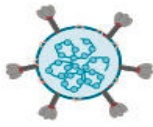
Grâce aux biotechnologies et à l'innovation, une nouvelle plateforme vaccinale innovante dite à ARNm a été largement utilisée, démontrant une efficacité dépassant les 90% sur la plupart des variants.

B. Les différents vaccins utilisés sur le marché mondial

a. Généralités

Après plusieurs mois de recherche et de développement, plusieurs vaccins ont été autorisés sur le marché, utilisant des techniques vaccinales différentes avec des caractéristiques propres (Tableau VI) (190,191).

Tableau VI. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19. Les plateformes vaccinales contre la COVID-19 sont nombreuses. Les différents vaccins ont alors des mécanisme d'action différents en fonction de leur composition : certains sont à vecteur viral (un adénovirus), d'autres à ARNm ou à virus entier inactivé. (191)

Compagnie (nom du vaccin)	Cible antigénique	Type de vaccin	Nb de doses	Protection
Pfizer/BioNTech (BNT162b1, Comirnaty)	 Protéine S préfusionnelle stabilisée	 NPL-ARNm	2	> 90 %
Moderna (mRNA-1273)				> 90 %
CureVac (CVnCoV)				n.d.
Novavax (NVX-CoV2373)		 NP – protéine + adjuvant		~90 %
Janssen (Ad26.COV2.S)	 Protéine S native	 Adénovecteur	1	60-70 %
AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)			2	60-70 %
Gamaleya (Gam-COVID-Vac, Sputnik V)				> 90 %
Sinovac	 Virus entier	 Virus entier inactivé + adjuvant		n.d.

Parmi les vaccins contre la COVID-19, ceux de Pfizer-BioNTech, Moderna, CureVac et de Novavax utilisent l'innovation biotechnologique de l'ARN messager comme plateforme vaccinale (181,186).

Trois autres sont des vaccins recombinants avec pour vecteur des adénovirus, ceux de Janssen, d'AstraZeneca et de Gamaleya. Enfin, les seuls qui utilisent le SARS-CoV-2 sous forme de virus entier inactivé sont ceux développés par Sinovac et Sinopharm.

Ils sont tous injectés en deux doses sauf pour celui de Janssen qui n'en nécessite qu'une. Leur administration est une injection intra-musculaire et requiert une surveillance de minimum 15 minutes après celle-ci (158,190).

Ils sont produits par biotechnologie ce qui implique une surveillance renforcée pour assurer leur reproductibilité et l'innocuité de chaque lot.

De nature physico-chimique plus ou moins instable, leur contenu nucléique, protéique ou viral nécessite une conservation exigeante à basse voire très basse température (de -80 °C à 4°C) ce qui représente une forte contrainte logistique car il faut impérativement respecter la chaîne du froid. Avant ouverture, celui de Pfizer-BioNTech doit être congelé à -70°C et ceux de Moderna et Janssen, à -20°C.

Ensuite, ils devront être conservés au réfrigérateur, soit entre 2°C et 8°C, de quelques heures à plusieurs jours en fonction de leurs critères de conservation spécifiques, tandis que celui d'AstraZeneca n'a pas besoin d'être congelé pour être conservé (tableau VII) (32).

Tableau VII. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19 homologués dans l'union européenne en décembre 2021 (d'après ANSM, EMA).

Vaccin	Plateforme vaccinale	Nombres de doses	2 ^e dose	Températures de conservation	Doses/flacon	Durée de conservation
Comirnaty de Pfizer-BioNTech	ARNm	2	J+21	(-80 ; -70°C ; -10°C), Après reconstitution : (2°C ; 8°C)	6 ou 7	Température ambiante : 6h si dilué, 2h si non dilué Entre 2 et 8°C : 5 jours
Ad26.COV2-S de Janssen (Johnson & Johnson)	Vecteur viral non répliquatif	1		(-20°C) (2°C ; 8°C)	5	3 mois entre 2 et 8°C
Spikevax de Moderna	ARNm	2	J+28	(-20°C) (2°C ; 8°C)	10	Température ambiante : 12h après ouverture Entre 2 et 8°C : 14 jours
Vaxzevria d'AstraZeneca	Vecteur viral non répliquatif	2	J+28	2°C ; 8°C)	10	Température ambiante : 4h après perforation Entre 2 et 8°C : 5 mois

b. Vaccin à ARN messenger

Deux vaccins novateurs utilisent l'ARNm comme plateforme vaccinale (190,191) : Comirnaty de Pfizer-BioNTech (27) et Spikevax de Moderna (192). Ce nouveau mécanisme d'action nécessite la machinerie cellulaire de l'hôte pour fabriquer la protéine Spike (l'antigène contre lequel le système immunitaire va réagir) à partir d'un ARNm la codant (191). Après fusion

membranaire, l'ARNm est libéré dans le cytoplasme de la cellule qui va ensuite le traduire en protéines grâce à ses ribosomes et induire son expression extracellulaire (Figure 19). Ces vaccins présentent l'avantage d'avoir un excellent profil de sécurité, une grande efficacité (>90%) mais ont l'inconvénient d'être relativement nouveaux, entraînant un manque de recul sur les éventuels effets indésirables à long terme.

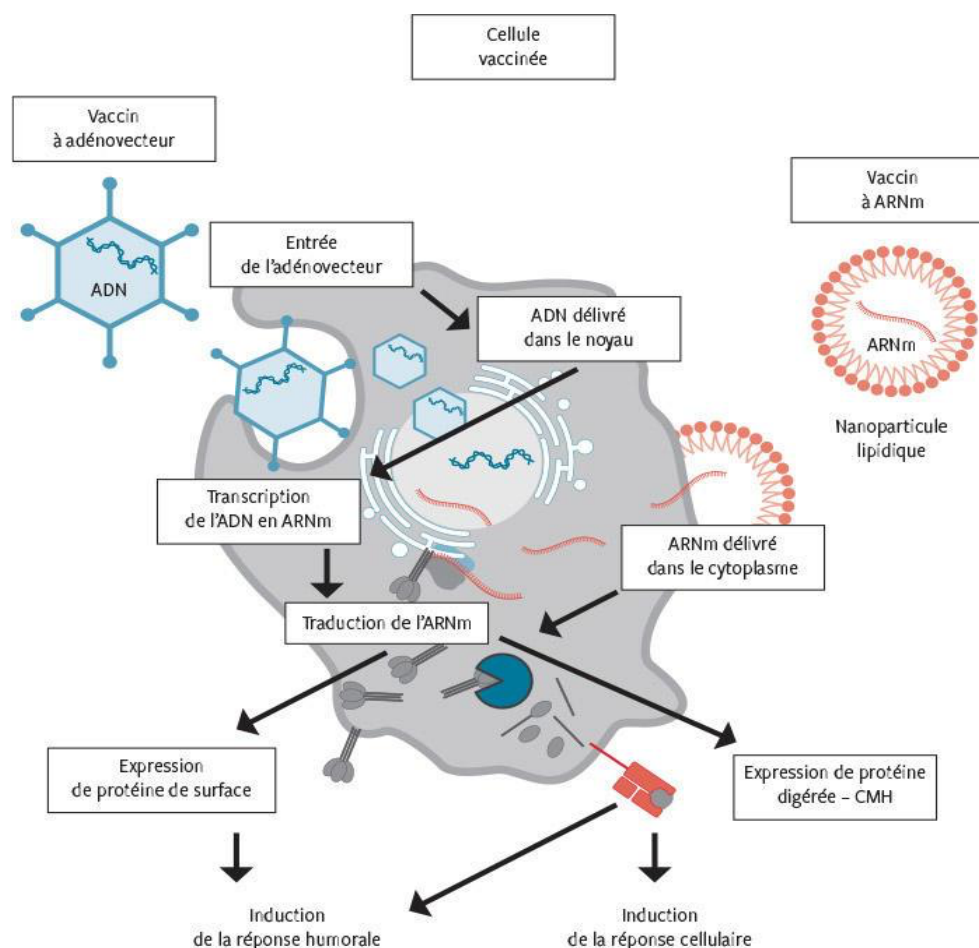


Figure 19. Schéma comparatif des mécanismes d'action des vaccins à ARNm et à adénovecteur (d'après la Revue Médicale Suisse).

Ils doivent être conservés à très basse température (-90°C à -25°C) ce qui implique le respect de la chaîne du froid, et d'avoir à disposition les moyens nécessaires pour leur distribution, leur conservation avant injection (Tableau VIII) (191). De plus, Cominarty a la particularité de devoir être reconstitué par une dilution après décongélation et avant injection, ce qui implique une validation pharmaceutique. Pour les doses de rappel, Cominarty est injecté sous une dose complète tandis qu'une demi-dose soit 0,25mL de Spikevax est recommandée.

Ils sont recommandés dès 12 ans, chez les femmes enceintes dès le 1^{er} trimestre de grossesse et chez les personnes immunodéprimées (190,191). Depuis mi-décembre 2021, les enfants entre 5 et 11 ans sont aussi éligibles à la vaccination en France pour le vaccin Pfizer-BioNTech exclusivement et en dose pédiatrique (193) (Tableau VIII).

Tableau VIII. Comparaison des vaccins anti-COVID-19 à ARNm (d'après Pfizer-BioNTech, Moderna et l'OMS).

VACCINS à ARNm	Vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	Vaccin Spikevax (Moderna)
Plateforme/ Composition	ARN messenger codant pour la protéine S, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	
AMM	EMA - Décembre 2021	EMA - Janvier 2021
Âge	12 ans et plus	12 ans et plus
Présentation	Flacon multidoses (6 doses) Dispersion blanche à blanc cassé à diluer	Flacon multidoses (10 doses) Dispersion blanche à blanc cassé prête à l'emploi
Conservation/Transport		
Avant décongélation	Jusqu'à date de péremption entre -90°C et -60°C Conservation possible entre -25 et -15°C pendant 2 semaines (1 fois) avant d'être remplacé entre -90 et -60 °C	Jusqu'à date de péremption entre -25°C et -15°C
Après décongélation	30 j entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière <2 h entre +8°C à +30°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C < 12h	30 j entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière 24 h entre +8°C et +25°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C : 12h en transport motorisé et 1h en transport pedestre
Avant	Après dilution : 6 h entre +2°C et +30°C	Après percution flacon : 19 h entre

administration	Transport sans secouer le flacon	+2°C et +25°C Ne pas transporter
Préparation	Dilution : Dose adulte : 1,8 mL NaCl 0,9% avec une seringue 2 mL et une aiguille hypodermique diamètre 8/10mm Dose enfant : 1,2 mL NaCl 0,9% avec une seringue 2 mL et une Aiguille hypodermique diamètre 8/10mm	Prêt à l'emploi
Nombre doses unitaires à prélever/flacon	Dose adulte : 6 à 7 doses unitaires de 0,3 mL Dose enfant : 6 à 7 doses unitaires de 0,2 mL	10 doses unitaires de 0,5 mL
Schéma vaccinal recommandé	2 doses espacées de 42 jours > 70 ans : 2 doses espacées de 28 jours sur avis du médecin supervisant la 1 ^{ère} dose Période estivale : 2 doses espacées de 21 à 49 jours Personnes âgées en EHPAD et USLD : 2 doses espacées de 21 jours Délai avant protection optimale : 7 jours après la 2 ^{nde} dose Dose Rappel (dose complète) : 5 mois après le primo-vaccination, pour les plus de 18 ans.	2 doses espacées de 42 jours > 70 ans : 2 doses espacées de 28 jours sur avis du médecin supervisant la 1 ^{ère} dose Période estivale : 2 doses espacées de 21 à 49 jours Délai avant protection optimale : 14 jours après la 2 ^{nde} dose Dose Rappel (demi-dose, 50 µg) : 5 mois après la primo-vaccination, pour les plus de 30 ans.
Cas Particuliers	Femme enceinte : Privilégier les vaccins à ARN messenger – Recommandé actuellement à partir du 1 ^{er} trimestre. Intervalle entre les doses : 3 à 4 semaines	
	Schéma vaccinal hétérologue : Pas de 2 ^{nde} dose de vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) après la 1 ^{ère} dose chez les <55 ans. Rappel avec un vaccin à ARNm. Intervalle : 4 semaines au lieu de 12 auparavant.	
	Immunodéprimés : 3 injections 1 injection si antécédent de COVID-19	

c. Vaccin à vecteur viral non réplcatif

Les vaccins d'AstraZeneca, de Janssen et de Gamaleya sont des vaccins recombinants à vecteur viral non réplcatif de type adénovirus (194). Ces vecteurs permettent de produire la protéine S par nos cellules. Ces virus sont génétiquement modifiés pour contenir les séquences nucléotidiques de la spike du SARS-CoV-2 sans être pathogènes, car dépourvus de la quasi-totalité de leur génome viral. Ainsi, l'adénovirus utilisé dans le vaccin Vaxzevria est un adénovirus infectant le chimpanzé tandis que ceux utilisés dans les vaccins Sputnik V et de Janssen sont des adénovirus de sérotype 5 et 26.

L'adénovecteur entre par endocytose dans ses cellules cibles, transfecte son ADN dans le noyau de la cellule hôte qui va ensuite le transcrire en ARNm puis le traduire en spike pour qu'*in fine*, cette dernière soit exprimée à la surface membranaire et induise une réponse immunitaire (Figure 20) (194).

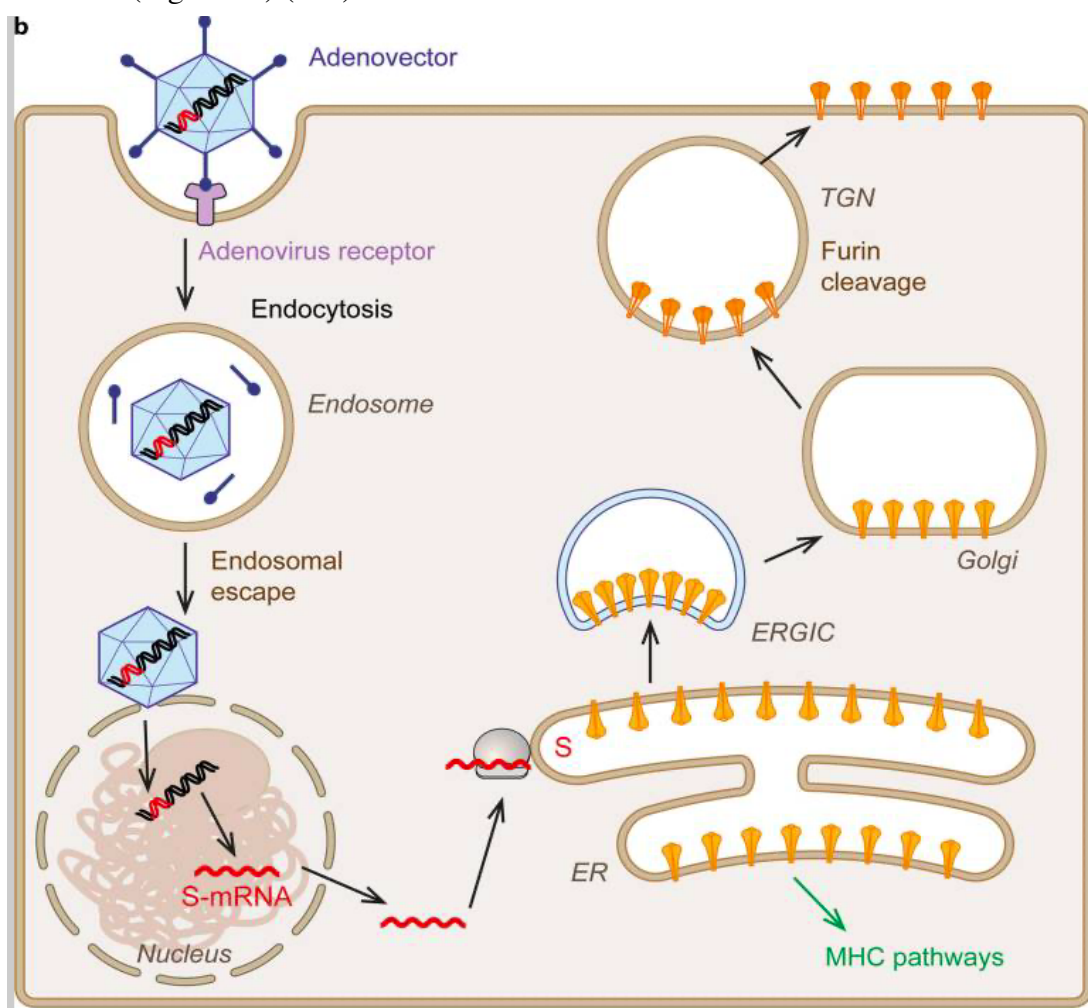


Figure 20 : Fonctionnement d'un vaccin à adénovecteur. Après endocytose de l'adénovirus, celui-ci libère son matériel génétique qui est ensuite traduit par la cellule afin de fabriquer des protéines antigéniques exprimées à sa surface (d'après Wien Klin Wochenschr) (194).

De plus, le vaccin indien Covishield fabriqué par la Serum Institute of India est l'équivalent de celui d'AstraZeneca (195). L'EMA ne l'a pas autorisé sur le sol européen à cause d'une divergence de fabrication bien que l'OMS l'ait homologué en février 2021 (196). Le vaccin russe Sputnik V n'est utilisé ni en France, ni en Europe (à l'exception de la Hongrie) (197). Il serait néanmoins enregistré dans 65 pays du monde et serait efficace à 92% mais reste en cours d'évaluation par l'EMA et n'est pas homologué par l'OMS. Également, il y aurait 20 millions de personnes ayant reçu le Sputnik Light, la forme allégée du V qui permettrait d'être efficace (à plus de 70%) en une seule dose (198).

Concernant les vaccins autorisés par l'EMA(32) et homologués par l'OMS (Tableau IX), ils sont conservables à des températures moins contraignantes. Les flacons sont multidoses et ne nécessitent pas de reconstitution, ce qui est un avantage logistique autant pour leur production que pour leur distribution. Néanmoins, bien qu'ils soient à base de vecteurs viraux non réplicatifs, ces vaccins utilisent un agent infectieux et ne sont donc pas indiqués chez les immunodéprimés et les femmes enceintes. Par ailleurs, la France ne les recommande pas chez les patients de moins de 55ans sans comorbidités, depuis un avis rendu par la HAS le 19 mars 2021, suite à la survenue d'épisodes thromboemboliques inhabituels (199).

Tableau IX. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19 à adénovecteur, (D'après AstraZeneca, Janssen et l'OMS).

	Vaccin Vaxzevria (AstraZeneca)	Vaccin COVID-19 Janssen (Johnson&Johnson)
Plateforme/ Composition	Vecteur adénoviral non réplicatif codant pour la protéine S	
Âge	18 ans et plus (recommandé chez ≥ 55 ans) et les patients avec comorbidités	
Présentation	Flacon multidoses (10 doses) Suspension incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque, prête à l'emploi	Flacon multidoses (5 doses) Suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente prête à l'emploi
Conservation/Transport		
Avant décongélation	Ne pas congeler	Jusqu'à date de péremption entre -25°C et -15°C

Après décongélation	Non concerné	3 mois entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière 12 h entre +9°C et +25°C Ne pas recongeler Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C
Avant administration	Jusqu'à date de péremption entre +2°C et +8°C Transport en boîte isotherme entre +2 et +8°C En position verticale en évitant les secousses Après percuton flacon : 48h entre +2°C et +8°C Ou 6h ≤ +30°C	Après percuton flacon : 6h entre +2°C et +8°C ou 3h ≤ +25°C
Nombre doses unitaires à prélever/flacon	10 doses unitaires de 0,5 mL	5 doses unitaires de 0,5 mL
Schéma vaccinal recommandé	≥ 55 ans: 2 doses espacées de 12 semaines Délai avant protection optimale : 15 jours après la 2 ^{de} dose	1 dose Délai avant début de protection : 14 jours
Cas Particuliers	Femme enceinte : A évaluer au cas par cas, privilégier les vaccins à ARN messager	
	Pas de 2 ^{de} dose de vaccin Vaxzevria® après la 1 ^{ère} dose. Rappel avec un vaccin à ARNm.	
	Immunodéprimés : Non recommandé Si antécédent de COVID-19 : 1 injection.	

d. Vaccin à virus entier inactivé

Parmi les vaccins homologués par l'OMS (186), deux vaccins ont été développés par les laboratoires chinois Sinopharm (200) et Sinovac (201) qui utilisent chacun une forme du Sars-CoV-2 inactivée. Ce type de plateforme vaccinale est déjà utilisée dans la fabrication d'autres

vaccins comme celui contre la grippe. Il permet d'immuniser l'hôte en lui inoculant l'agent pathogène entier mais inerte, donc non infectieux.

Ces deux vaccins n'ont pas l'AMM de l'EMA ou de la FDA mais sont validés par un organisme équivalent en Chine : la NMDA. Bien qu'ils soient en phase d'essais cliniques (Coronavac : Phase 4 : NCT04756830, NCT04747821, NCT04775069, NCT04789356, NCT04754698, NCT04801888 ; Sinopharm – Phase 4 : NCT04863638), ils sont actuellement administrés à des millions d'individus (194).

Coronavac de Sinovac serait efficace à 50% contre les formes symptomatiques au Brésil et à 67% au Chili tandis que celui de Sinopharm le serait à 79% d'après les résultats des essais cliniques de phase III publiés dans *The Lancet* (195,202–205). Les efficacités semblent donc moins élevées que celles des autres vaccins homologués qui semblent tous avoir une efficacité de plus de 90%.

Pour résumer, les vaccins autorisés par la FDA sont ceux de Pfizer-BioNtech, Moderna et Janssen tandis que l'EMA a également autorisé celui d'AstraZeneca pour l'Union Européenne (32,127).

L'OMS a homologué 8 vaccins qu'elle recommande d'utiliser suite à l'urgence de la crise sanitaire. En plus des quatre précédents, elle a évalué puis rendu un avis favorable pour l'équivalent indien d'AstraZeneca et les deux vaccins chinois produits par Sinopharm et Sinovac (186), et enfin en novembre 2021 pour celui COVAXIN (par Bharat Biotech, Inde) (206) (voir tableau X).

Tableau X. Tableau comparatif des vaccins anti-COVID-19 à virus inactivé (d'après Sinopharm, Sinovac et l'OMS).

	BBIBP-CorV par Sinopharm	CoronaVac de Sinovac	COVAXIN de Bharat Biotech
Plateforme vaccinale	Vaccin à virus inactivé cultivé sur cellules Vero		
Âge	Dès 18 ans		
Présentation	Monodoses		Flacons unidoses ou multidoses (5,10, 20 doses)
Conservation	Entre 2-8°C		

Schéma vaccinale	2 doses, selon deux protocoles : - J0-J14 - J0-J21	2 doses : J0 - J14	2 doses : J0 – J28
Cas particuliers	Femme enceintes et immunodéprimés : données insuffisantes, à discuter au cas par cas		
Répartition		Ukraine, Bosnie, Turquie et Asie/Amérique sud	
Statut	Autorisé par la NMPA et utilisé, Phase 3 essais cliniques OMS : Homologué en mai 2021	Autorisé par la NMPA et utilisé, Phases 3 essais cliniques OMS : Homologué en juin 2021	Autorisé par la DCGI OMS : Homologué en novembre 2021 Protocol EUL

Le protocole EUL est un protocole d'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) de l'OMS qui permet l'évaluation puis d'homologuer de nouveaux produits de santé en cas de situation d'urgences de santé publique. Le groupe consultatif pour les vaccins et la vaccination de l'OMS est le SAGE (207). Ce dernier évalue les données sur l'efficacité, l'innocuité, l'impact et l'adéquation de programmes vaccinaux. Il partage ses recommandations provisoires sur les produits autorisés par le protocole EUL de l'OMS afin d'orienter les décisions des dirigeants nationaux sur la vaccination.

L'efficacité des vaccins utilisés en Europe serait supérieure à 90%. D'après l'ARS, dans des conditions de vie réelle, Cominarty, Spikevax et Vaxzevria seraient efficaces à plus de 94% avec une protection maximale 10 jours après la 2^{ème} injection et à plus de 93% selon les essais cliniques pour celui de Janssen, 2 semaines après l'unique injection (208).

Dans le monde, le taux de vaccination en fonction des laboratoires est très disparate et toutes les données relatives à leur utilisation ne sont pas partagées. Par exemple, le vaccin majoritairement administré en France, au Pérou et aux Etats-Unis est Comirnaty de Pfizer/BioNTech avec, le 16 décembre 2021, plus de 93 millions de doses administrées en France, 25 millions au Pérou et plus de 284 millions aux Etats-Unis (3).

Le deuxième vaccin en tête de liste est Spikevax pour la France et les Etats-Unis, avec respectivement 14 et 187 millions de doses administrées, puis Vaxzevria pour la France et celui de Janssen pour les Etats-Unis, en troisième position. *A contrario*, le Chili administre en troisième et quatrième place ceux de Sinovac et de CanSino (Convidecia, vaccin recombinant

non replicatif à vecteur viral type adénovirus) acceptés en Chine, Chili, Hongrie, Pakistan et Mexique, ce qui représente, respectivement, plus de 23 millions et plus de 573 milliers de doses administrées par jour(3).

Il est possible d'accéder aux données de la vaccination grâce à des trackers (algorithmes de suivi des données) gouvernementaux et mondiaux. L'Europe a mis en place son “*Vaccine tracker*” afin de connaître en temps réel les données vaccinales sur ce territoire (209). On apprend ainsi que la Hongrie serait l'unique pays à administrer le vaccin russe Sputnik ainsi que le vaccin chinois (Beijing CNBG, Sinopharm) sur le territoire européen par exemple (Tableau XI).

Tableau XI : Répartitions des vaccins distribués et administrés en Hongrie, le 20 décembre 2021 (D'après le traqueur vaccinal européen).

Pays	Vaccin	Doses totales distribuées par pays	Doses totales administrées	Proportion de vaccins administrés
Hongrie	BBIBP-CorV	5 187 056	2 222 900	
	Comirnaty	11 028 360	8 310 220	
	Janssen	3 939 600	305 331	
	Spikevax	1 728 000	965 207	
	Sputnik V	2 000 000	1 807 392	
	Vaxzeria	5 775 900	1 251 397	
	Total	29 658 916	14 862 447	50.1%

Ainsi, les types de vaccins utilisés sur le marché diffèrent d'un pays à l'autre, en fonction de la réglementation en vigueur (existence d'AMM ou non dont découlent les indications, priorisation ou non de certaines populations etc.) et des accords commerciaux avec les laboratoires pharmaceutiques et les grandes instances.

C. Les vaccins en cours de développement

Plus d'une centaine de vaccins candidats sont en cours de développement clinique dans le monde actuellement.

Plusieurs plateformes de référence sont mises en place, tel que clinicaltrials.gov par la NLM (Bibliothèque américaine de médecine) du NIH (*National Institutes of Health*, Instituts américains de la santé) ou bien le [trialsearch.who](https://trialsearch.who.int) qui est une plateforme d'enregistrement de l'OMS pour les essais internationaux qui assure homogénéité et traçabilité (210–212).

Différents algorithmes de suivi des données ont aussi été également mis en place, tel que celui de l'OMS, de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) ou le COVID-19 NMA (*Network Meta-Analysis*) supporté par l'OMS et par Cochrane qui partage en temps réel et dans le monde les essais cliniques en cours des vaccins candidats, leur localisation, l'état d'avancement des phases cliniques, leurs sponsors, leur type de plateforme vaccinale, etc. (209,212). Dans le monde, le 15 décembre 2021, il y aurait 111 essais en phase IV, dont 35 en Chine, 6 en Finlande et au Brésil, ou encore 1 à Singapour (213). Aux Etats-Unis, 83 essais cliniques sont en cours au total, 6 en phase IV dont 1 vaccin candidat à ARNm et à anticorps monoclonaux combinés par Novartis (NCT04878211) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04878211> et 1 vaccin à ARNm associé à des immunosuppresseurs par l'Université de Californie (NCT05060991) (211).

Au total, 158 essais de vaccins à ARNm sont en cours dans le monde, 147 vaccins candidats à sous-unités protéiques, 128 à vecteur viral non répliatif, 117 à virus inactivé et 28 à ADN (Figure 23).

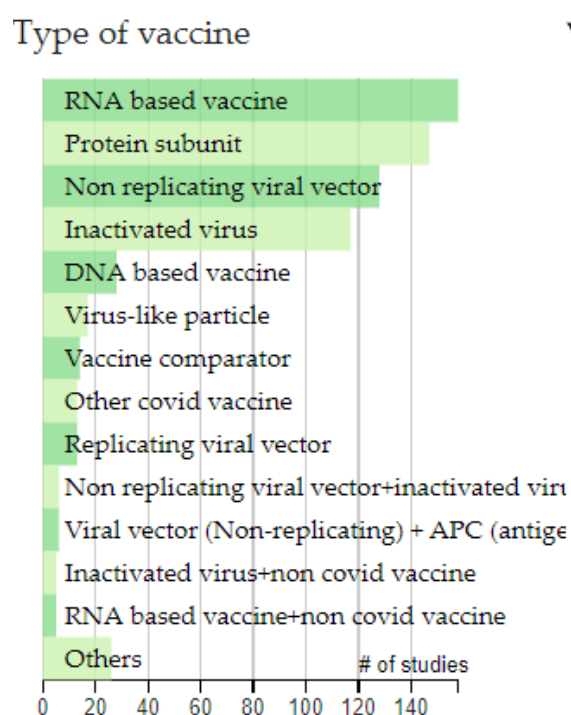


Figure 21. Proportion des vaccins candidats anti-COVID-19 en fonction de leur plateforme vaccinale dans le monde, le 15 décembre 2021 (d'après le NMA).

De plus, 22 vaccins candidats cibleraient les variants d'intérêt et 70 vaccins candidats sont testés sur les moins de 18 ans (211).

La majorité des essais cliniques sont effectués sur des volontaires sains tandis que d'autres évaluent les vaccins candidats sur des patients à risque élevé, des professionnels de santé, des cas contacts avec des patients atteints de la COVID-19, des patients infectés et/ou des patients guéris de la COVID-19.

La recherche est donc en constante avancée, entre les vaccins en développement et ceux déjà sur le marché et qui élargissent leur indication (adaptation des doses aux enfants, aux femmes enceintes...) ou qui améliorent leurs actions ou facilitent leur usage (efficacité vis-à-vis des variants, diminution des doses à injecter, combinaison de vaccins de différents types).

D'après l'algorithme de suivi des données de l'OMS début janvier 2022, il y aurait 137 vaccins en développement clinique et 194 vaccins en développement préclinique (213). Concernant le schéma vaccinal, il y aurait 21 vaccins candidats ne nécessitant qu'une dose (comparé à 1 seul candidat le 27 juillet 2021), 83 autres vaccins avec deux doses pour être efficaces et seulement 2 candidats avec trois doses. Parmi les vaccins candidats à deux doses, 7 ont un schéma vaccinal avec la 2ème injection à J14, 33 vaccins à J21 et 43 candidats à J28. En effet, seulement 4 candidats sont en administration orale comparé aux 115 en injectable, donc la majorité est en intramusculaire (105 candidats). Le reste est sous administration sous-cutanée (5 candidats), intradermique (5 candidats), intranasal (8 candidats), aérosol (1 candidat) ou encore par inhalation (1 candidat). D'autres alternatives sont testées afin de pallier notamment l'effet indésirable de la douleur musculaire à la suite de cette injection ou pour des raisons de biodisponibilité. Ceux développés pour la voie orale seraient avantageux lorsque les conditions d'asepsie ne sont pas optimales et en faciliterait l'utilisation, l'acceptabilité et la disponibilité (213). Ainsi, la principale stratégie en terme de schéma vaccinal est la vaccination en deux doses à J28 et en injectable intramusculaire (213).

Plusieurs pistes vaccinales sont donc en cours de recherche afin de répondre à tous les besoins et exigences d'une telle vaccination mondiale : les différentes efficacités des plateformes vaccinales, le coût de la dose, la conservation du vaccin, l'administration des doses, l'intervalle entre les doses, etc.

Pour finir, lorsque ces vaccins candidats auront démontré une efficacité clinique suffisante, ils seront soumis à une évaluation auprès des instances réglementaires pour avoir une AMM mais également auprès de l'OMS afin d'être homologués et recommandés, tout en étant surveillé lors de la phase de commercialisation (Figure 24). Actuellement, l'OMS évalue et surveille plus d'une vingtaine de vaccins (voir annexe VI).

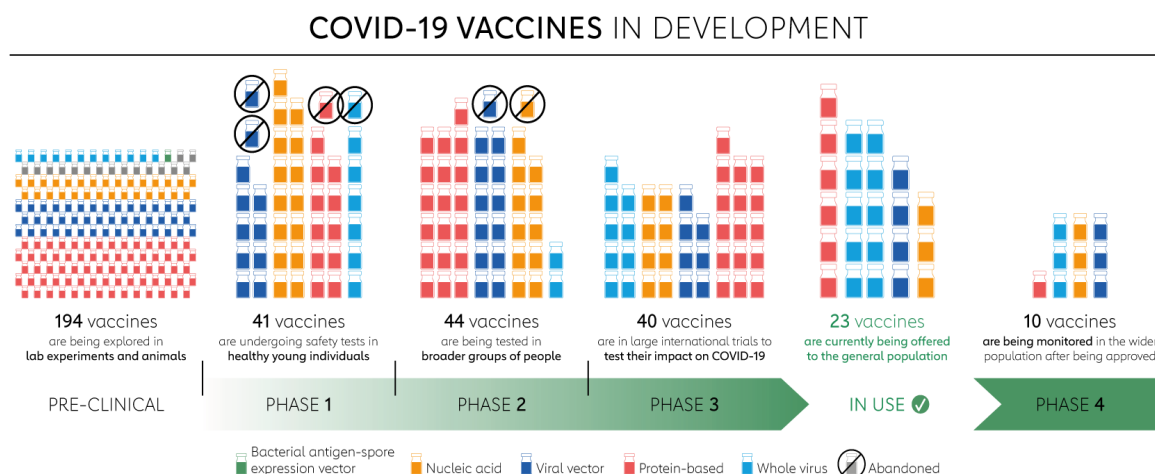


Figure 22. Schéma récapitulatif des vaccins anti-COVID-19 en développement le 8 décembre 2021. Il y aurait 194 vaccins en phase pré-cliniques, une quarantaine pour chaque phase clinique I, II, III dont 23 en utilisation d'urgence d'essais de phase 3, et 10 qui sont approuvés et distribués dans le monde (d'après Gavi).

D. Achat, production, distribution

Après obtention de l'AMM, les vaccins sont ensuite produits à l'échelle industrielle. Étant pour la plupart d'origine biologique, les bonnes pratiques de fabrication (214) et de qualité sont particulièrement exigeantes afin de concevoir des vaccins avec une biosimilarité acceptable et une sécurité optimale (stérilité, stabilité de la formule : conditions de conservation, conditionnement, mode d'administration).

Les instances exigent un double contrôle de la qualité pharmaceutique pour les vaccins par l'industriel ainsi que par un laboratoire de contrôle officiel indépendant de la Direction Européenne pour la Qualité des Médicaments et soins en santé (EDQM) (215) et ce, pour l'ensemble de l'Union Européenne : les laboratoires de contrôle de l'ANSM par exemple. Ces doubles contrôles autorisent la libération des lots grâce à un certificat délivré permettant à ces vaccins de circuler sur l'ensemble du territoire européen. Différents paramètres sont testés : l'identité du produit, l'activité du vaccin *in vitro* et *in vivo*, la stabilité des composants du vaccin,

la sécurité microbiologique (absence de contamination et stérilité). Les vaccins à ARNm étant nouveaux, il n'existait pas de normes qualité pour leur production, c'est pourquoi un test de pureté a été exigé avant chaque libération des lots. Néanmoins, le grand défi fut celui de produire ces vaccins à l'échelle mondiale. Pour cela, les accords politiques, de sous-traitance et les aides financières ont été cruciaux.

Moderna, par exemple, possède deux principaux sites de production dans le monde : aux Etats-Unis, à Norwood et en Europe, à Liège (Suisse) (216). Il a pour premier fournisseur de sa substance active (ARNm), le géant mondial suisse du principe actif Lonza qui lui assure une production à l'échelle du milliard dès 2021, voire plus avec l'expansion de ses 3 lignes de production en 2022 (2 millions de doses produites par semaine) (217). Tandis que pour le conditionnement et le flaconnage, ce sont les sociétés Recipharm basées en France d'origine suédoise et ROVI, société espagnole qui sont mandatées (218).

En novembre 2020, Moderna s'était engagé à produire entre 500 millions et 1 milliard de doses en 2021. Puis, en mai 2021, le laboratoire a déclaré une augmentation de 50% de sa production industrielle grâce à l'expansion de ses locaux au Massachusetts afin de répondre à la demande et produire en sus des vaccins à usage pédiatrique et des vaccins efficaces sur les variants du SARS-CoV-2 qui sont actuellement en cours d'essais cliniques (219). Moderna s'est aussi allié à d'autres concurrents comme le laboratoire Sanofi en exploitant ses infrastructures américaines pour le flaconnage à hauteur de 200 millions de doses (220). En effet, pour une production dite de masse, il faut des capacités industrielles, des moyens humains adaptés et des matières premières en quantité suffisante.

Cela demande donc une organisation colossale et des moyens financiers extrêmement importants d'où la nécessité de soutien à tous les niveaux et dans tous les domaines. Ainsi, chaque laboratoire ayant une AMM pour un vaccin anti-COVID-19 a dû y répondre en développant ses capacités industrielles dans plusieurs pays, tels que le 2^{ème} vaccin d'AstraZeneca produit en Inde (reconnu par l'OMS mais pas par l'EMA sur le sol européen) et s'adapter pour répondre à la demande mondiale.

L'Opération *Warp Speed* (partenariat public-privé du gouvernement des États-Unis conclu en mai 2020) a pour objectif de faciliter et d'accélérer le développement, la fabrication et la distribution de vaccins contre la COVID-19 sur le sol américain (voir ANNEXE II) (221). Elle a notamment financé à hauteur de 11 milliards d'euros, 8 laboratoires pharmaceutiques pour fabriquer des vaccins anti-COVID-19 et précommandé plusieurs millions de doses à Pfizer-

BioNTech notamment avec plus de 2 milliards d'euros déboursés si l'efficacité du vaccin était prouvée et qu'une AMM était obtenue (222). Cette opération conjointe avec la FDA et les laboratoires permet d'apporter un soutien à tout moment de la chaîne de développement et de production des vaccins. Ce système de précommande permet aux laboratoires de préparer leur production à grande échelle.

La France, l'Italie, les Pays-Bas et l'Allemagne se sont alliés en formant l'Alliance inclusive pour le vaccin, afin de négocier 400 millions de doses à prix coûtant auprès d'AstraZeneca à travers un accord de principe avec le laboratoire en juin 2020, si l'efficacité du vaccin était confirmée (223). Tandis que la Commission européenne a pré-commandé en novembre 2020, 80 millions de doses du vaccin Moderna et a précommandé 200 millions de doses à Pfizer-BioNTech avec une option supplémentaire de 100 millions de doses pour finalement commander 600 millions de doses au total pour 2021, déclaré en avril 2021 dans la continuité de leur premier accord d'achat anticipé (218,224).

Néanmoins, le pays ayant la plus forte campagne de vaccination serait l'Etat d'Israël. Avec plus de 9 millions d'habitants, celui-ci a réussi à négocier rapidement plus de 14 millions de doses à prix fort pour sa population auprès de Pfizer afin de débiter la vaccination en décembre 2020 en échange du partage gratuit et rapide des données épidémiologiques sur la vaccination à grande échelle. Cependant, cela n'a pas été le cas pour tous les pays, engendrant des inégalités en termes de répartition des doses dans le monde.

Afin d'assurer une égalité vaccinale et un accès aux doses dans les pays à plus faibles revenus en dépit des accords bilatéraux avec les laboratoires pharmaceutiques, « Facilité COVAX » a été mise en place (225). Il s'agit d'un système mondial d'approvisionnement de COVAX. Afin d'assurer les investissements à risque dans le secteur industriel, elle investit dans un portefeuille de candidats vaccins en réunissant le pouvoir d'achat de tous les pays participants, pour un accès rapide à des doses de vaccins sûrs et efficaces dès qu'ils sont homologués et dont la production est anticipée grâce à ce préinvestissement.

Elle distribue ensuite ces doses de manière équitable pour aider à protéger les groupes les plus à risque dans tous les pays participants (plus de 180 pays). Grâce à ce système, près d'un milliard de ces doses précommandées seront mises à la disposition des populations des 92 économies mondiales les plus pauvres (225).

Les dirigeants mondiaux et les entreprises du secteur privé ont promis 2,4 milliards de dollars à la Facilité COVAX pour accélérer l'accès à 1,8 milliard de doses de COVID-19 pour les économies à faible revenu (Figure 23).

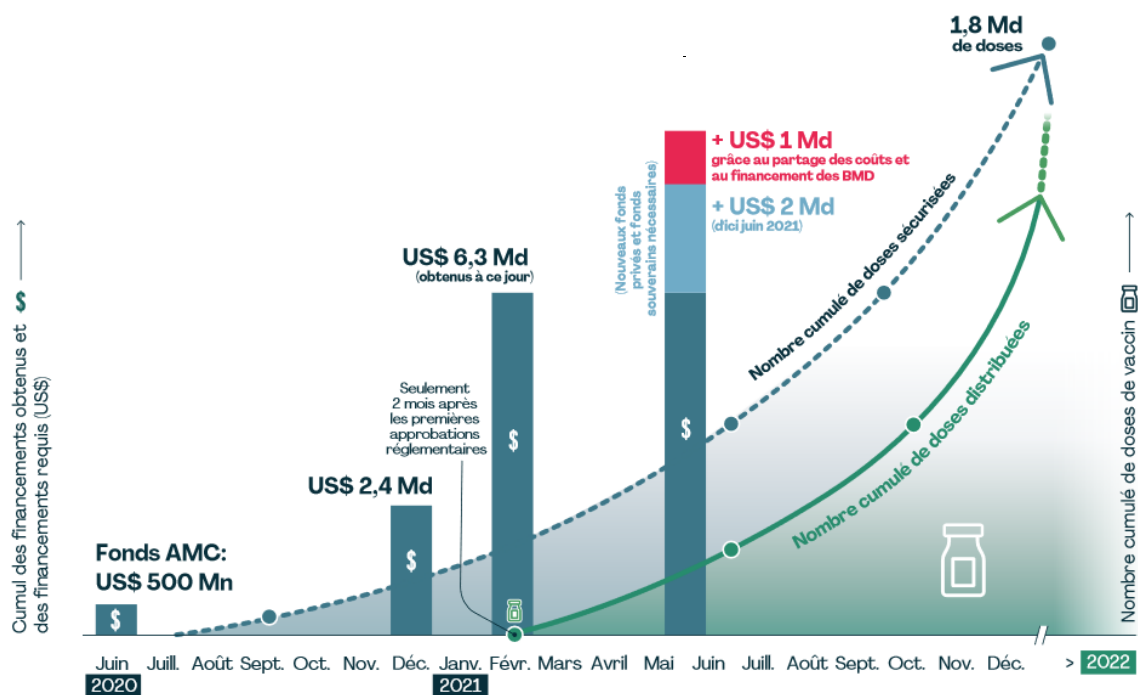


Figure 23. Nombre cumulé de doses de vaccin sécurisées et fournies grâce au financement des donateurs de COVAX pour 2021. Il était prévu de distribuer 1,8 milliard de doses d'ici fin 2021 par le COVAX (d'après Gavi).

Les engagements dépassent l'objectif initial de 2 milliards de dollars et portent le total collecté à 9,6 milliards de dollars. Le 07 avril 2021, la Facilité COVAX a négocié plus de 3,5 milliards de doses pour 2021-22 grâce à des accords d'approvisionnement pour 7 vaccins candidats (Figure 24) (225).

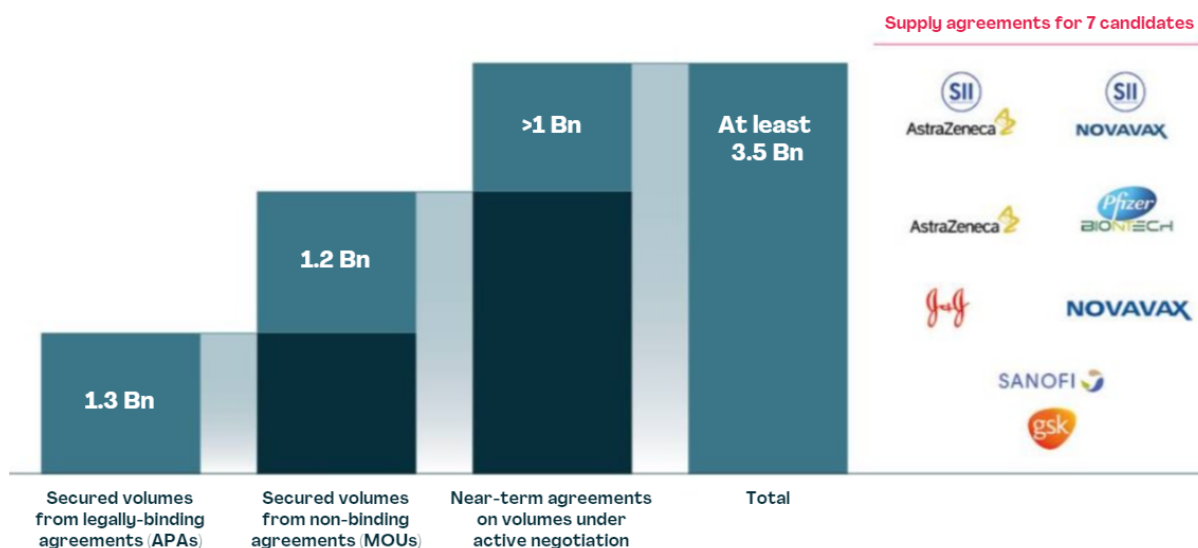


Figure 24. Nombre de doses de vaccin disponibles via COVAX pour 2021-2022, le 07 avril 2021, dernière mise à jour. Au moins 3,5 milliards de doses de vaccins sont attendues par le COVAX pour 2021-22, avec un accord d'approvisionnement pour 7 vaccins candidats (d'après Gavi).

Plus récemment, Gavi a annoncé plusieurs signatures d'accord d'achat anticipé avec des laboratoires pour leur vaccins anti-COVID-19, tel qu'avec le laboratoire Janssen pour son vaccin unidose contre la COVID-19 engageant 200 millions de doses pour le COVAX et avec Clover Biopharmaceuticals pour son vaccin SCB-2019 à base de protéines avec adjuvant contre la COVID-19 afin d'offrir jusqu'à 414 millions de doses aux participants de l'installation COVAX (225). Gavi a également annoncé en juillet 2021 qu'elle avait signé des accords d'achat anticipé pour deux vaccins à base de virus inactivé, avec Sinopharm pour son vaccin "BBIBP-CorV" et avec Sinovac pour son vaccin CoronaVac (226). Ces accords-permettront de distribuer immédiatement 110 millions de doses à la disposition des participants de la Facilité COVAX avec des options pour des doses supplémentaires comme pour les accords précédents avec les autres laboratoires.

Grâce à une étroite collaboration entre l'Union africaine (UA), le Fonds africain de développement pour l'acquisition des vaccins (AVAT, pour *African Vaccine Acquisition Trust*), COVAX et le gouvernement des États-Unis, les États membres de l'UA vont recevoir 25 millions de doses de vaccins anti-COVID-19 pour améliorer la couverture vaccinale sur le continent, et contribuer à atteindre l'objectif de l'UA de vacciner au moins 60 % de la population africaine. L'envoi de ces doses fait suite à la promesse faite en mai dernier par le président des États-Unis Joe Biden, de partager 80 millions de doses avec le reste du monde (227).

En Europe, l'aéroport de Francfort (Allemagne) a été l'une des principales plaques tournantes pour la livraison des vaccins produits dans le monde afin de les répartir sur ce territoire, principalement par transport routiers. Selon DHL, 15 000 vols sur deux ans seront nécessaires pour transporter les dix milliards de doses estimées pour vacciner la planète (228).

Les inégalités en matière de vaccins contre la COVID-19 auront un impact durable et profond sur la reprise socio-économique dans les pays à revenu faible ou intermédiaire si des mesures ne sont pas prises d'urgence pour augmenter l'offre de vaccins et pour assurer un accès équitable à tous les pays, y compris par le partage des doses (225). La Banque mondiale estime que la pandémie fera basculer de 143 à 163 millions de personnes supplémentaires dans l'extrême pauvreté en 2020 et 2021. C'est pourquoi il est urgent de se battre pour l'égalité vaccinale. Le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD), l'OMS et l'Université d'Oxford ont développé un « *Global Dashboard* » (Tableau de bord mondial) sur l'équité vaccinale afin de combiner les données les plus récentes sur le déploiement mondial des vaccins contre la COVID-19 avec des données socio-économiques afin de démontrer la nécessité d'une équité vaccinale, d'orienter les décideurs et de limiter les répercussions de la pandémie (229). Les analyses peuvent être générées et comparées par pays, par région et à l'échelle mondiale, et organisées par groupe de revenu.

Concernant les prix, les données de l'UNICEF et de Gavi montrent que le c  t moyen par dose de vaccin contre la COVID-19 varie entre 2 et 40 dollars. Le c  t de distribution estimé est de 3,70 dollars par personne vaccinée par deux doses. D'après le Global Dashboard sur l'équité vaccinale, le prix moyen payé par dose serait de 35,5 dollars en Israël, 20 dollars au Japon, 5 dollars au Guatemala et 4,75 dollars au Ghana.

La majeure partie des données concernant le prix des vaccins anti-COVID-19 reste confidentielle comme le prix réel de la dose Pfizer acheté par l'Etat d'Israël qui serait sûrement l'un des plus élevé. Certains ont négocié des doses à prix c  tant d'autres sous forme de dons ou à des prix plus ou moins élevés en fonction des accords et des pays. Certains pays ont négocié directement avec les laboratoires pharmaceutiques comme l'Etat d'Israël et/ou se sont alliés avec d'autres  tats et organisations tel que Gavi pour commander un maximum de doses pour leur population. La Belgique aurait par exemple acheté 6 vaccins à des prix distincts négociés par l'UE : 1,78 euro l'unité pour AstraZeneca, 6,93 pour Janssen, 7,56 pour Sanofi/GSK, 10 pour Curevac, 12 pour Pfizer-BioNTech, 14,68 pour Moderna. Soit, pour la Belgique, un c  t

global de plus de 279 millions d'euros pour 33,5 millions de doses mais rien n'est officiellement publié (230). En août 2021, les prix des vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna ont été augmentés après négociation entre l'UE et ces laboratoires pour que les nouveaux vaccins soient adaptés aux variants, résultant à un prix de 19,5€ au lieu de 15,5€ pour Cominarty, et de 21,5€ au lieu de 19€ pour celui de Moderna. Ceci a été confirmé publiquement par le secrétaire d'État français aux affaires européennes. Cela rapporterait plus d'une vingtaine de milliard d'euros pour Pfizer par exemple (230).

Par ailleurs, le vaccin Sputnik V serait deux fois moins cher que ses concurrents pour une efficacité similaire : une dose sur les marchés étrangers coûtant moins de 10 dollars d'après le laboratoire Gamaleya (231).

En parallèle de la production des vaccins et de leur achat, il a fallu également fournir les moyens financiers nécessaires pour équiper les pays pour la distribution et la conservation des vaccins afin de respecter leur chaîne de froid et d'atténuer les risques de perte : chambre froide, réfrigérateur, systèmes de surveillance des températures, aides techniques, mise en place d'innovations à fort impact pour la traçabilité du vaccin, etc. En effet, les pays à fort revenu doivent augmenter leur dépense en santé de 0,8% tandis que ceux à plus faible revenu, à plus de 56,6% pour couvrir 70% de leur population d'après le Global Dashboard (232).

Une partie du financement de COVAX y est notamment dédiée pour aider les pays dans le besoin. En mars 2021, Gavi avait reçu 50 demandes de pays pour des équipements de la chaîne du froid, représentant 39 millions de \$US. Au total, ce sont 778 millions \$US qui ont été récoltés pour la distribution des vaccins (174,225,233).

En avril 2021, COVAX était proche d'atteindre son objectif initial de sécuriser au moins 1,3 milliard de doses en 2021 afin de couvrir 20% des populations des pays, avec la possibilité de sécuriser 500 millions de doses supplémentaires si les donateurs et les gouvernements apportaient un financement suffisant à COVAX tout en assurant sa bonne production et distribution (225,234). Cela permettrait aux pays de l'AMC d'atteindre une couverture de près de 30% au début de l'année 2022 et à l'AMC de diversifier la gamme de vaccins, de répondre plus rapidement à la demande et de garantir un flux constant de doses jusqu'au début de l'année 2022.

D'après les stratégies et budget de l'ACT accelerator pour septembre 2022, l'objectif finale serait de vacciner 70% de la population mondiale, de tester à minima 100 personnes sur 100 000 habitants par jour et de pouvoir sauver au moins 120 millions de vie grâce à des traitements

appropriés. En octobre 2021, ils ont réussi à lever plus de 12 milliards d'euros, sur les 23 qu'ils estiment nécessaire (Figure 25). Le coût économique de l'inégalité d'accès aux vaccins est estimé à lui seul à 5 300 milliards de dollars de pertes dans le monde sur cinq ans, selon le FMI. De ce fait, le moyen le plus rapide et le plus juste de mettre fin à cette pandémie mondiale est donc l'accès équitable aux vaccins contre la COVID-19 (225,234).

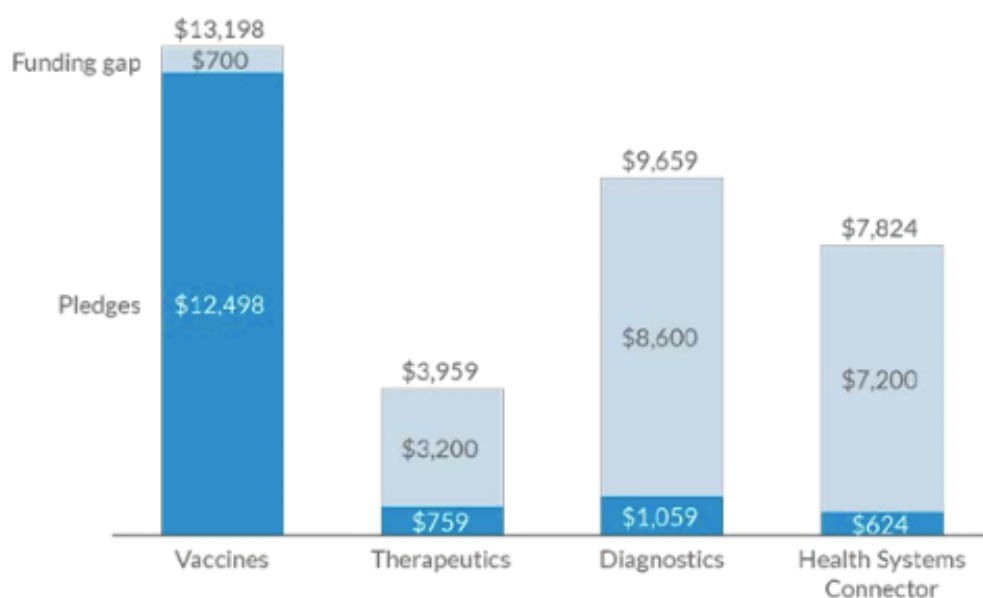


Figure 25 : Budget et déficit de financement d'ACT-Accelerator par pilier au 3 septembre 2021 (millions de dollars) concernant ses objectifs à attendre pour fin 2021. On observe pour chaque catégories que les objectifs ne sont pas atteints complètement. Les fonds levés pour les vaccins restent les plus importants reçus (d'après l'OMS).

L'OMS a notamment rappelé cette priorité en décembre 2021 en demandant, dans un premier temps, de se focaliser sur l'administration complète des premières doses de vaccin plutôt que sur le rappel. En effet, chaque jour, il y aurait 6 fois plus de doses de rappel administrées dans le monde que de premières doses dans les pays à faibles revenus ce qui est donc totalement inégal. Cela a contribué à la mise en place de nombreux accords, comme celui du 10 décembre 2021 entre Gavi et Moderna pour libérer 150 millions de doses supplémentaires pour 2022 et d'avancer la livraison de 20 millions de doses fin 2021, au lieu de début 2022 (234) (voir annexe VII).

Ainsi, avant l'administration des vaccins, l'organisation est colossale afin de préparer leur financement, production, répartition égale et livraison finale.

E. Administration

  la suite de la validation r glementaire des vaccins, leur production industrielle, la négociation d'achat de leurs doses, leur distribution planétaire, vient l'étape finale : leur administration à la population mondiale.

Cela a demandé une organisation colossale des  tats pour répondre aux besoins de leur population en instaurant des politiques de santé publique et vaccinale divergentes entre les pays.

Comme l'Angleterre, la France a organisée une campagne vaccinale en plusieurs phases : tout d'abord, elle a priorisé les plus âgés en commençant par vacciner dans les EHPAD en décembre 2020, puis aux personnes de plus de 75 ans et aux personnes à risque de développer une COVID-19 sévère fin janvier (235). L'élargissement de la vaccination à l'ensemble de la population adulte pour atteindre les objectifs de couverture vaccinale a eu lieu en mai 2021 (236). En juin, la France a étendu la vaccination aux adolescents (de plus de 12 ans) avec les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna (237). En septembre 2021, la vaccination est devenue obligatoire pour les professionnels de santé et pour toute personne travaillant auprès de personnes âgées (237). Enfin, elle est indiquée à des doses pédiatriques chez les enfants de 5 à 11 ans depuis mi-décembre 2021 (193). De manière générale, les pays ont donné la priorité aux personnes âgées, à risque et aux professionnels de santé puis ont élargi la vaccination au reste de la population adulte.

Des centaines de centres de vaccination ont été mis en place pour accélérer l'administration vaccinale : dans les hôpitaux et dans des locaux spécifiquement dédiés (gymnases, palais des sports, tels que le parc des Princes ou Station F   Paris), nommés « Vaccinodromes », avec l'aide d'organisations telle que la Croix Rouge.   plus petite échelle, elle a lieu dans les cabinets de médecins généralistes, infirmiers, sages-femmes et dans les pharmacies (238). Ces lieux sont communiqués par l'ARS sur Santé.fr, la plateforme d'information santé gouvernementale. Les  tats-Unis ont lancé une des campagnes vaccinales les plus massives. Elle a permis la vaccination de plus de 3 millions de personnes par jour, atteignant ainsi la barre des 100 millions de vaccinés (avec au moins une dose) en mars 2021 (3).

La prise de rendez-vous en France par exemple, s'est organisée grâce à des outils numériques avec principalement, la plateforme Doctolib (une des 21 licornes françaises 2021) ou *via* des

numéros verts. Vitemadose.fr a été développée pour profiter de créneaux restés vacants à la suite des annulations ou de doses restantes pour éviter tout gaspillage.

La vaccination est gratuite, totalement prise en charge par l'Assurance maladie française et non obligatoire pour sa population générale, ce qui est généralement le cas dans le monde. En France, un entretien pré-vaccinal est mis en place pour s'enquérir de l'état du patient et recueillir son consentement. Un temps de surveillance de minimum 15 minutes est généralement exigé après chaque injection (239). Puis, au terme d'un schéma vaccinal complet, un certificat de vaccination est accordé avec son enregistrement officiel dans le registre des vaccinés, le type de vaccin reçu, le numéro de lot et la date d'administration (238).

Le coût engagé par l'Assurance maladie pour l'urgence sanitaire (pour les vaccins, la rémunération des professionnels de santé et les locaux, systèmes et équipements tels que les tests, les masques, etc.) est de 18,3 milliard d'euros en 2020 et serait de 14,8 milliard d'euros pour 2021 d'après le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS voté le 23 décembre 2021) (240). Ce coût diffère entre chaque pays en fonction de leur politique et reste relatif et confidentiel pour beaucoup.

Certains pays luttent pour avoir accès au vaccin tandis que pour d'autres, de nombreux débats "anti-vaccin" perturbent le bon déroulement de la vaccination. De telles controverses et une stagnation du nombre de vaccinés, ont conduit la France (9 juin 2021) notamment, et l'UE à mettre en place un « pass sanitaire » (241). Ce dernier est disponible à la suite d'une vaccination complète, sur présentation d'un test négatif de moins de 24 heures ou par un certificat de rétablissement qui correspond à un test positif de plus de 11 jours et de moins de 6 mois. Il permettait l'accès aux lieux et événements rassemblant plus de 50 personnes en France en juillet 2021, puis d'avoir accès librement à de nombreux lieux tels que bars et restaurants, dès août 2021. Il permet de voyager dans l'UE grâce au pass sanitaire "Voyage" qui est numériquement généralisé sur ce territoire grâce à la lecture d'un QRcode.

De plus, l'application française gouvernementale « Tous anti-Covid » permet d'informer en temps réel de l'avancement de la vaccination, de la pandémie et de certifier du statut vaccinal. Également, de nombreuses campagnes de sensibilisation ont été mises en place, notamment sur les réseaux sociaux et sur les plateformes de santé, avec des infographies sur les vaccins ou des filtres en réalité augmentée publiant son statut vaccinal. En décembre 2021, ce pass fait encore débat sur le plan politique et serait potentiellement modifié en pass dit « vaccinal ».

Enfin, le 15 janvier 2022, les personnes de plus de 18 ans ne bénéficieront d'un pass sanitaire exclusivement que s'ils ont reçu une dose de rappel au maximum 7 mois après leur dernière injection ou infection à la SARS-CoV 2 (242).

F. État d'avancement de la vaccination

Le 31 décembre 2021, 58% de la population mondiale a reçu au moins une dose de vaccin anti-COVID-19 (Tableau XII).

Tableau XII. États de l'avancement de la vaccination (partielle, complète, totale) dans le monde et ses principales régions, le 01 juin 2021 et le 31 décembre 2021, (d'après Our World in Data).

Pays - Régions	Parts vaccinées partiellement , 01/06/21	Parts vaccinées partiellement , 31/12/21	Parts vaccinées complètement t 01/06/21	Parts vaccinées complètement t 31/12/21	Parts totales vaccinées s 01/06/21	Parts totales vaccinées 31/06/21
AFRIQUE	1,22%	5%	0,63%	9,1%	1,85%	14%
AMÉRIQUE DU SUD	10%	12%	9%	64%	19%	76%
EUROPE	15%	4%	17%	61%	32%	65%
AMÉRIQUE DU NORD	11%	10%	27%	58%	38%	68%
ASIE	3,8%	11%	2,3%	56%	6,1%	67%
MONDE	5,3%	9%	5,7%	49%	11%	58%

Cela représente plus de 9,1 milliards de doses administrées globalement et 31,26 millions de doses administrées à ce jour (Annexe VIII) (38).

Néanmoins, seulement 8,4% de la population des pays à faible revenu ont reçu au moins une dose. Pour 100 habitants, cela représente 11,56 doses administrées dans ces pays contrairement aux 166,43 doses administrées dans les pays à haut revenu (Figure 26).

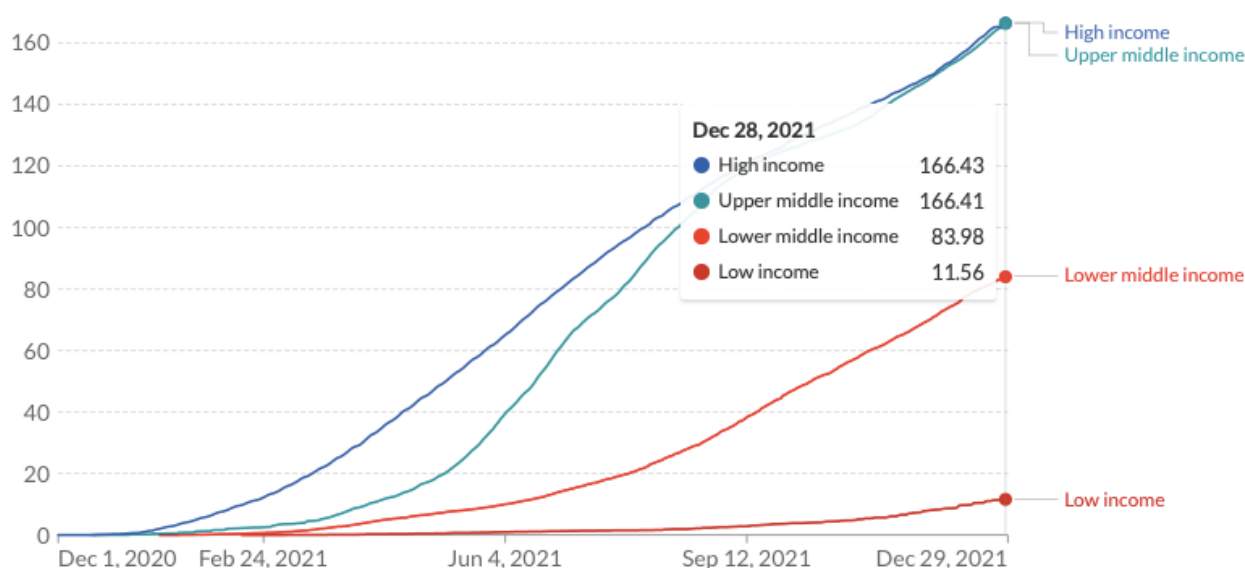


Figure 26 : Doses de vaccins anti-COVID-19 administrées pour 100 habitants en fonction des types de revenus économiques des Etats, de décembre 2021 à fin décembre 2022 (D'après Our World in Data).

Pour le continent africain, 14% de la population aurait reçu au moins une dose, ce qui est plus de 4,1 fois de moins que la moyenne mondiale (Tableau XII). A contrario, l'Amérique du Sud a vacciné 76% de sa population, soit 5,42 fois plus que l'Afrique et 1,3 fois plus que la moyenne mondiale (38).

En avril 2021, moins de 2 % des 690 millions de doses de vaccins anti-COVID-19 administrées à l'échelle mondiale l'ont été en Afrique. D'après l'OMS, 93 % des doses administrées dans le monde concernent seulement 10 pays (243). Les pays d'Asie et l'Afrique sont les pays les plus densément peuplés, et pourtant, ce sont ceux qui présentent les plus faibles taux de vaccination.

Une forte inégalité vaccinale demeure malgré tous les efforts réalisés par les alliances institutionnelles pour faciliter l'accès aux vaccins.

Le 1^{er} juin 2021, l'Asie (1,09 milliard de doses pour 6,1% de sa population) dont la Chine (681,9 millions de vaccinés pour 43,1% de sa population) étaient les territoires les plus vaccinés en nombre de doses administrées dans le monde avec l'Amérique du Nord (382,39 millions, pour 40% de sa population) et l'Europe (479 millions pour 36%) (Figure 27) (38).

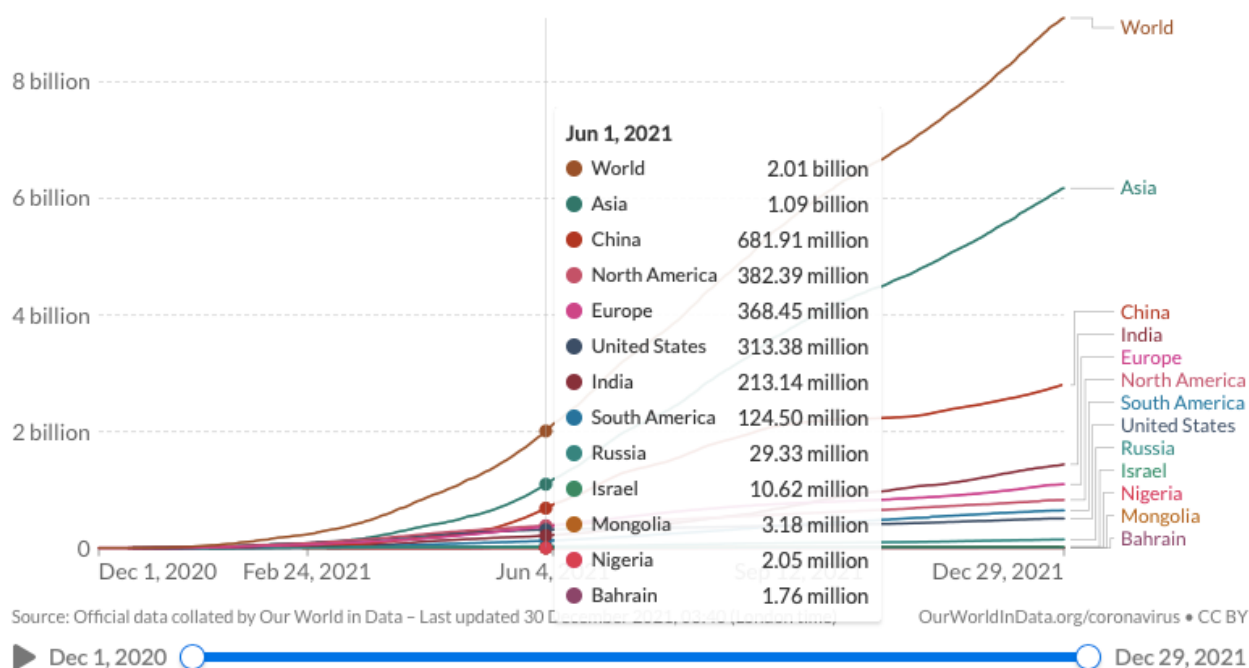


Figure 27 : Nombre de doses de vaccins anti-COVID-19 administrées, le 1^{er} juin et 29 décembre 2021, (d'après Our World in Data).

Cependant, les États ayant les plus forts taux de vaccination complète ne sont pas les plus peuplés. En effet, cela concernait l'État d'Israël (59,32%), le Bahreïn (46,92%), les États-Unis (40,63%) et la Mongolie (40,36%) soit, en terme de population : moins de 11 millions d'habitants pour l'État d'Israël et moins de 5 millions pour la Mongolie (3,18M) et le Bahreïn (1,76M) (figure 28) (38).

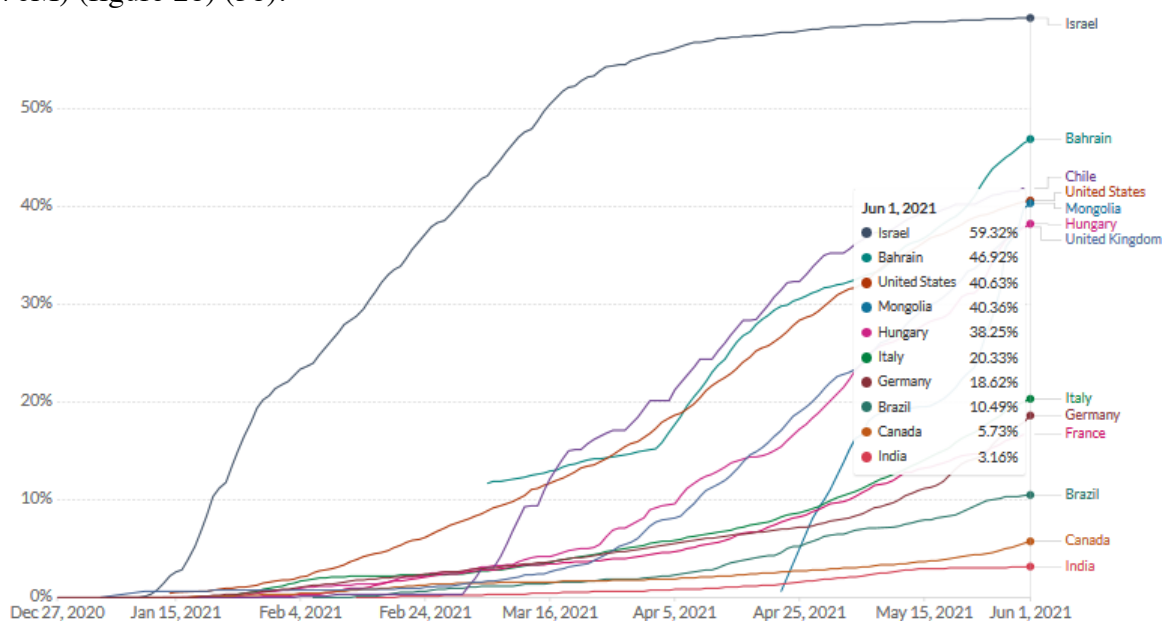


Figure 28. État de la vaccination dans le monde le 1^{er} juin 2021, (d'après Our World in data)

Plus d'un an après le début de la vaccination, fin décembre 2021, les États qui ont vacciné à plus de 90% leur population sont les Émirats arabes (99%), le Chili (89%) et l'Espagne (84%) (38). (Figure 31)

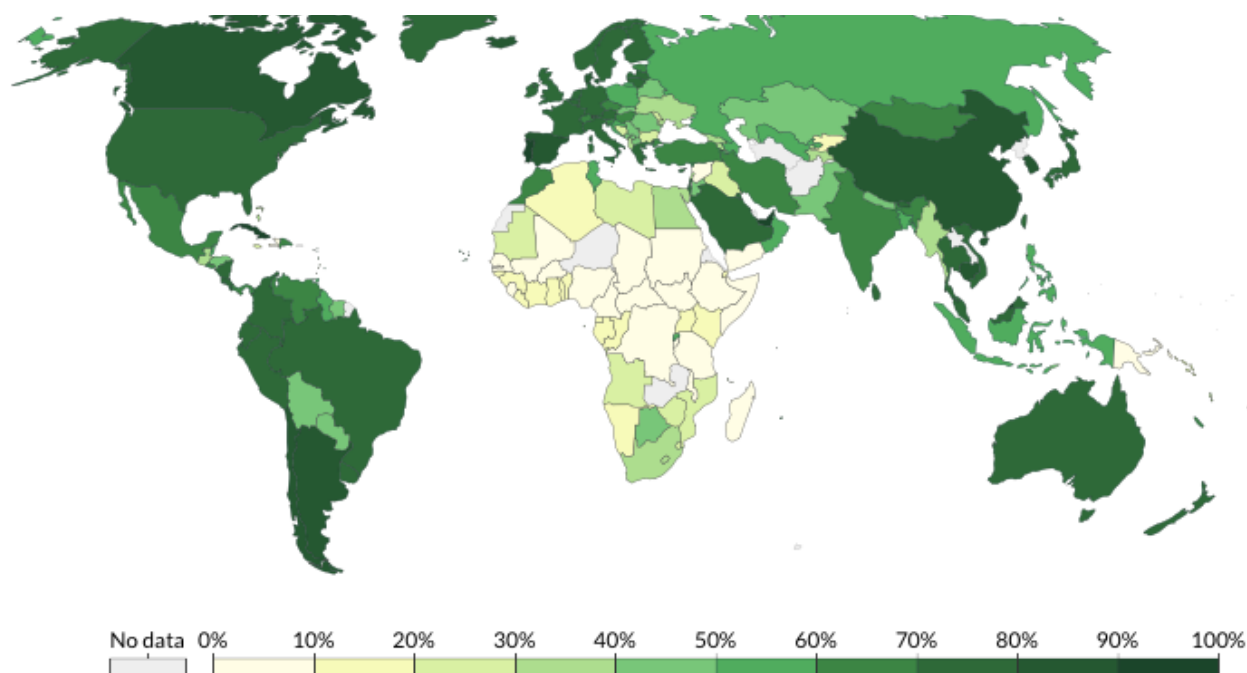


Figure 29. Taux de vaccination par une dose de vaccin COVID-19, le 29 décembre 2021. Les administrations quotidiennes sont inégales en fonction des territoires et de leur avancement vaccina, (d'après Our World in Data).

Cependant, 28 pays n'ont pas encore dépassé le seuil des 5% de vaccination complète de leur population. Parmi eux : le Ghana (4,93%), le Soudan (2,75%) et le Cameroun (2,30%). Également, il demeure 4 États qui ont un taux de vaccination complète inférieur à 1% : le Burundi (0,02%), la République démocratique du Congo (0,09%), le Tchad (0,48%) et Haïti (0,61%) (38).

La Chine, pays le plus peuplé au monde (2,72 milliards d'habitants), serait toujours le territoire ayant le plus de personnes vaccinées dans le monde, soit plus de 76% de sa population. Quant à l'Inde (1,38 milliard d'habitants), elle n'a vacciné complètement que 555 millions d'indiens fin 2021 alors que cela représente plus de 9 fois la population française. Bien qu'il soit toujours l'un des plus vaccinateurs, cela ne représente que 40% de sa population générale, ce qui est inférieur à la moyenne mondiale (58%) (Tableau XIII) (38).

Pour l'Europe, le Royaume-Uni était en tête de liste en juin avec plus de 60 millions de vaccinés avec une dose, l'Allemagne en deuxième position avec plus de 50 millions de vaccinés et la France en 3ème avec plus de 35 millions de personnes ayant reçu une première dose. Six mois plus tard, au 31 décembre 2021, le Portugal les a détrônés avec plus de 85% de sa population

complètement vaccinée (89,06%), suivie de Malte (84,22%), de l'Espagne (80,85%) et de l'Irlande (76,75%) (209). En France, plus de 89% de la population est vaccinée avec plus de 123 millions d'injections effectuées (Tableau XIII) (244).

Tableau XIII. État de la vaccination en France le 29 décembre 2021, (d'après le ministère des Solidarités et de la santé, France).

Données provisoires 29/12/2021	Injections des dernières 24 heures	Cumul au mois de décembre	Cumul total (depuis le 27/12/2021)
1ères injections	48 535	658 602	52 847 400
Doses de Rappel	575 532	15 386 207	23 635 447
Totales injections	652 818	17 204 319	123 339 519
Schémas vaccinaux complets			51 711 014 = 90

Les plus de 65 ans sont vaccinés à plus de 91% (schéma vaccinal complet) tandis que les 12-17 ans, à plus de 78% (245). Les femmes sont relativement plus vaccinées que les hommes, avec 52% en schéma vaccinal complet et 48% (vaccination incomplète). Cela serait expliqué par la proportion plus importante des femmes en EHPAD, en unités de soins longue durée et parmi les professionnels de santé d'après le ministère des solidarités et de la santé français. Au total, la France a réceptionné plus de 132 millions de doses de vaccins cumulés le 1^{er} janvier 2022 (Figure 30) (246).

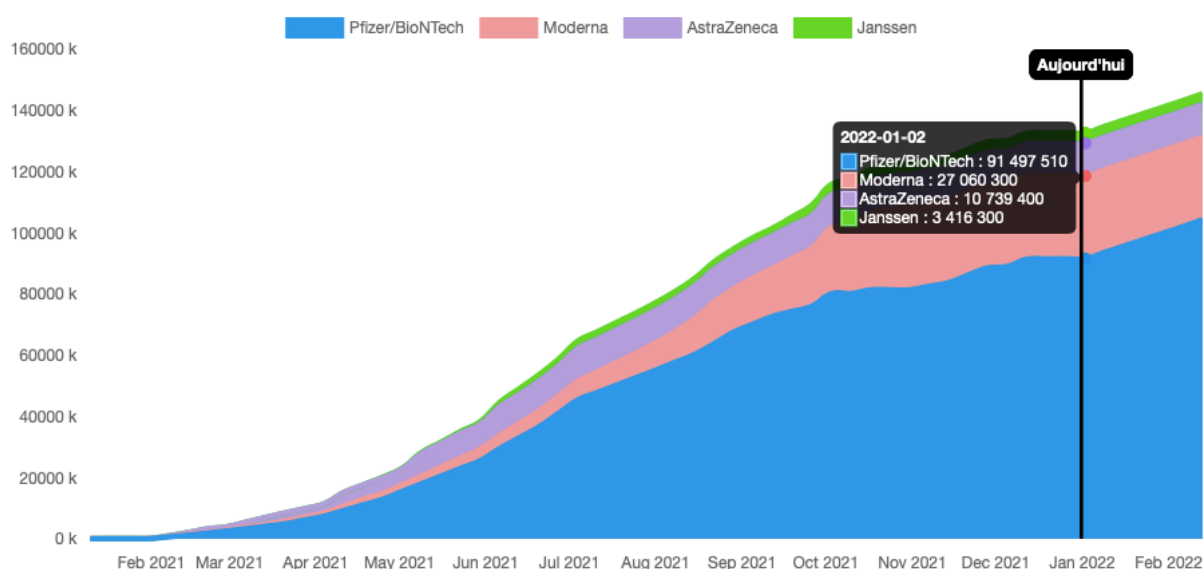


Figure 30. Livraison de doses de vaccins COVID-19 réceptionnées par la France en 2021 et celles officiellement prévues pour 2022, (d'après COVIDTRACKERS et le ministère de la Santé).

DOSE DE RAPPEL

Face à la recrudescence de l'épidémie, l'Etat d'Israël a été le premier à mettre en place une 3^{ème} dose dite de rappel dès août 2021 afin de limiter sa 4^e vague, 5 mois après la première injection pour les plus de 60 ans puis dès 12 ans (247). La FDA (248) a autorisé une dose de rappel 6 mois après la primo-vaccination, dès le 22 septembre 2021 tandis que l'OMS a déclaré en octobre et décembre 2021 la recommandation d'une troisième dose pour les immunodéprimés en priorité pour faire face aux inégalités vaccinales (249). L'EMA (250) et la FDA (251) ont finalement autorisé la dose de rappel dès 18 ans en octobre 2021.

En France, une dose de rappel est recommandée depuis août 2021 (252) aux plus de 65 ans et aux personnes à risque 6 mois après la première vaccination. Puis, elle a été modifiée le 25 novembre 2021 (253) par la HAS : 5 mois après la primo-vaccination, il est exclusivement recommandé de recevoir une dose de rappel d'un vaccin anti-COVID-19 de type ARNm.

Ainsi, il est recommandé une demi-dose de Spikevax pour les plus de 30 ans, et une dose complète de Cominarty pour les plus de 18 ans et les moins de 30 ans, avec une priorité aux personnes les plus à risque.

Pour le vaccin Janssen qui est une administration unique, la dose de rappel est recommandée avec un vaccin à ARNm 1 mois après cette première dose. Plus de 15 millions de doses de rappel ont déjà été administrées en France au cours du mois de décembre 2021, avec plus de 500 milles doses de rappels injectées par jour (Tableau XIII). Au total, plus de 23 millions de français ont reçu leur dose de rappel et plus de 51 millions de personnes sont complètement vaccinées en France, fin 2021 (244).

Le 1er juin 2021, le décompte des décès dû au Sars-CoV-2 s'élevait à plus de 3,5 millions dans le monde, le nombre de cas positifs était de 170 millions avec 1,5 milliards de personnes vaccinées, soit 11,3% de la population mondiale et 5,61% ayant reçu les 2 doses de vaccins (38).

Plus d'un an après le début de la vaccination (31 décembre 2021), plus de 5,4 millions de décès sont dûs à la COVID-19 dans le monde avec plus de 287 millions de cas positifs cumulés. Aussi, plus de 4 milliards personnes ont été vaccinées, soit plus d'une personne sur deux dans le monde (1,38). Actuellement, la vaccination en fonction des continents, des pays et dans une même population reste encore inégale et incomplète(149).

Freinée par les confinements et diminuée par la vaccination, la pandémie semblait contrôlée. Les vaccins ont démontré leur efficacité avec un taux d'occupation dans les services de réanimation ayant chuté de plus de 30 000 à 7 000 lits occupés entre mi-avril et mi-juillet 2021 (Figure 31)(246).

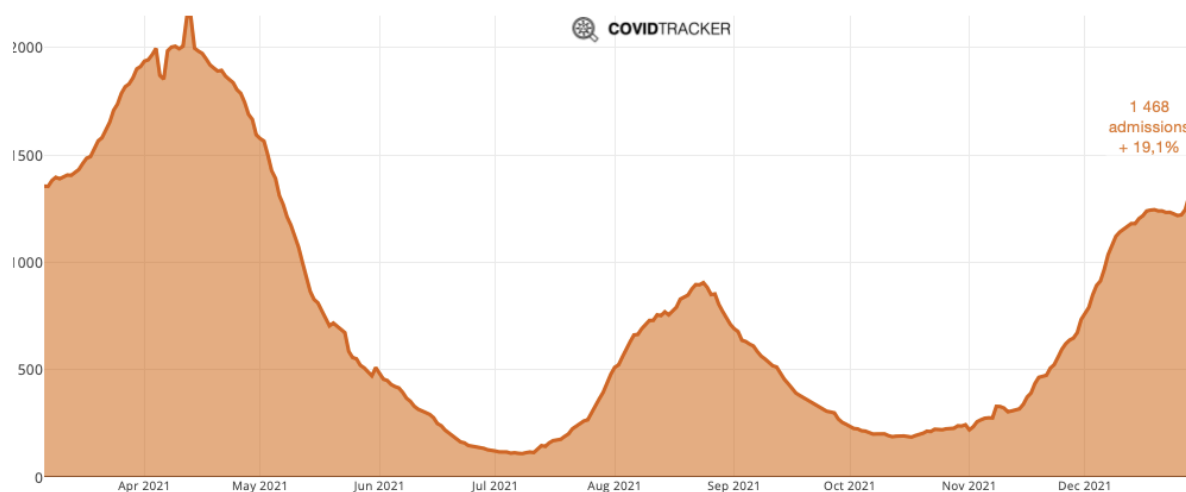


Figure 31. Tension hospitalière, nombre de personnes hospitalisées pour la COVID-19 par jours, (d'après COVIDTRACKER et le ministère de la Santé).

Deux études récentes menées par l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie ont montré l'impact majeur positif de la vaccination, chez les personnes de plus de 50 ans. Les résultats de ces études montrent une diminution de 90% des formes graves de la COVID-19 par les vaccins Cominarty, Spikevax et Vaxzevria (254).

L'OMS estime qu'en Europe, 470 000 vies chez les plus de 60 ans ont pu être sauvées grâce à la vaccination (255).

Néanmoins, les vaccins n'empêchent pas les contaminations par le SARS-CoV-2. De ce fait, le 31 décembre 2021, plus de 220 000 nouveaux cas positifs au SARS-CoV-2 étaient dénombrés en France (256) : le nombre le plus élevé jamais relevé depuis le début de la crise sanitaire en France alors que 89% de la population est vaccinée. Le taux de positivité des tests s'élève à 10% et la tension hospitalière à 69% (246). Cette intensification de la circulation du virus serait, en partie due à l'émergence d'un nouveau variant encore plus transmissible que les variants précédents : le variant omicron qui remet en question l'utilité des vaccins et leur mise à disposition de la population s'il n'y a pas d'adaptation rapide de leur composition (Figure 32) (38,41).

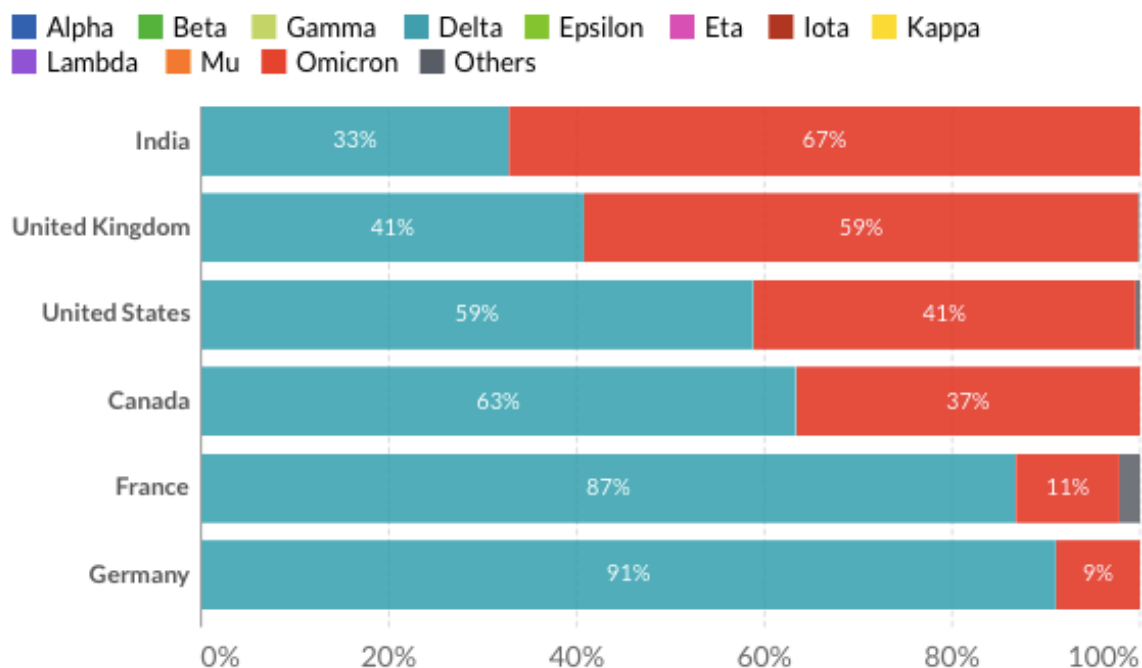


Figure 32. Répartitions des variants parmi les cas positifs, 31 décembre 2021 (d'après Our World in Data).

Cependant, des données préliminaires montrent que la dose de rappel demeure efficace contre les formes non graves symptomatiques par le variant Omicron à 80% pendant 1 à 2 mois (257).

Enfin, l'OMS estimait à 70% la proportion minimale de vaccination mondiale pour mettre fin à cette pandémie, pourtant 42% de la population mondiale n'a même pas encore reçu une seule dose des premiers vaccins anti-COVID-19 tandis que d'autres injectent une 3ème dose, un an après la première autorisation de mise sur le marché (38).

CONCLUSION

Pour conclure, la pandémie de la COVID-19 a été et demeure l'un des plus grands défis du 21^{ème} siècle. Les moyens financiers engagés ont été colossaux afin de contrôler le mieux possible la situation.

Cette crise sanitaire nous a conduit à relever d'innombrables défis jusqu'alors impensables : découvrir un nouvel agent pathogène, une nouvelle pathologie, produire en masse du contenu scientifique en « temps réel », développer en parallèle des traitements potentiels, confiner des milliards d'habitants, réorganiser nos systèmes de santé, faire collaborer plus de 180 pays autour d'un projet commun, développer une nouvelle plateforme vaccinale, concevoir des

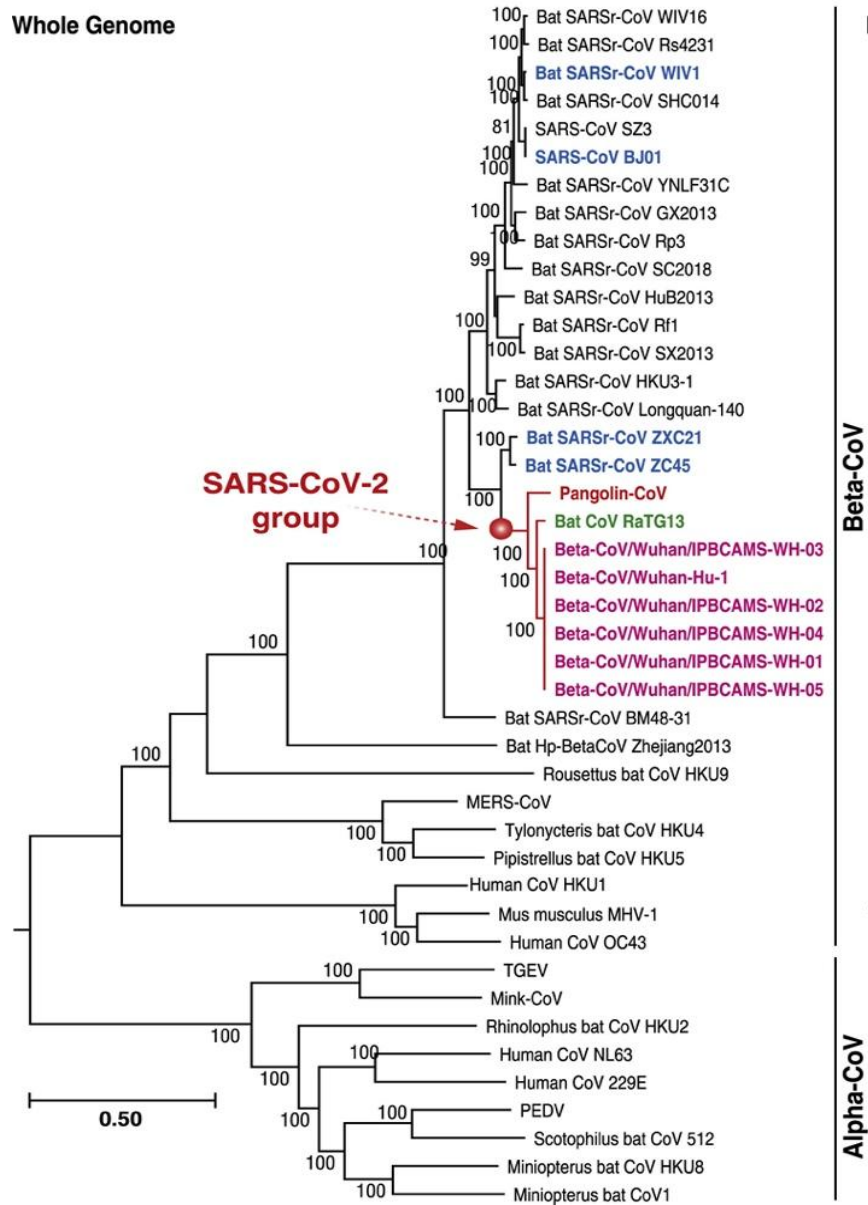
vaccins en moins d'une année, effectuer des essais cliniques sur des millions de personnes, autoriser de manière accélérée et dans des conditions exceptionnelles la mise sur le marché de ces vaccins, produire des milliards de doses en un temps record, négocier le prix des vaccins avant même leur production et cela, dans des conditions diplomatiques plus que tendues, les répartir aux quatre coins du monde avec les contraintes sanitaires et géopolitiques en vigueur ou encore suivre en temps réel l'impact de la vaccination.

Malgré ces exploits, ce virus a bousculé notre quotidien, nos sociétés, tué des millions de personnes, aggravé les disparités et engendré une crise économique mondiale. Deux ans après le premier cas à Wuhan, nous avons mené bataille mais ce combat est encore loin d'être achevé. Si plus de 70% de la population est finalement immunisée, la pandémie sera-t-elle vraiment stoppée alors qu'elle continue de progresser dans des États vaccinés à plus de 85% ? Cela montre aussi la difficulté et l'intérêt d'une coordination parfaite de la vaccination à l'échelle mondiale. Cette situation de santé publique a été menée par des décisions quelquefois plus politique que scientifique ? D'un pays à un autre, les mesures n'ont pas forcément été les mêmes, les experts se contredisent, les recommandations vaccinales diffèrent, les moyens financiers et humaine inégaux... De nombreux scénarios se profilent, certains plus séduisants que d'autres comme l'émergence d'un variant bénin à l'instar de ses cousins les coronavirus OC43 ou NL63 avec lesquels nous cohabitons, le développement d'un vaccin empêchant la transmission du virus...

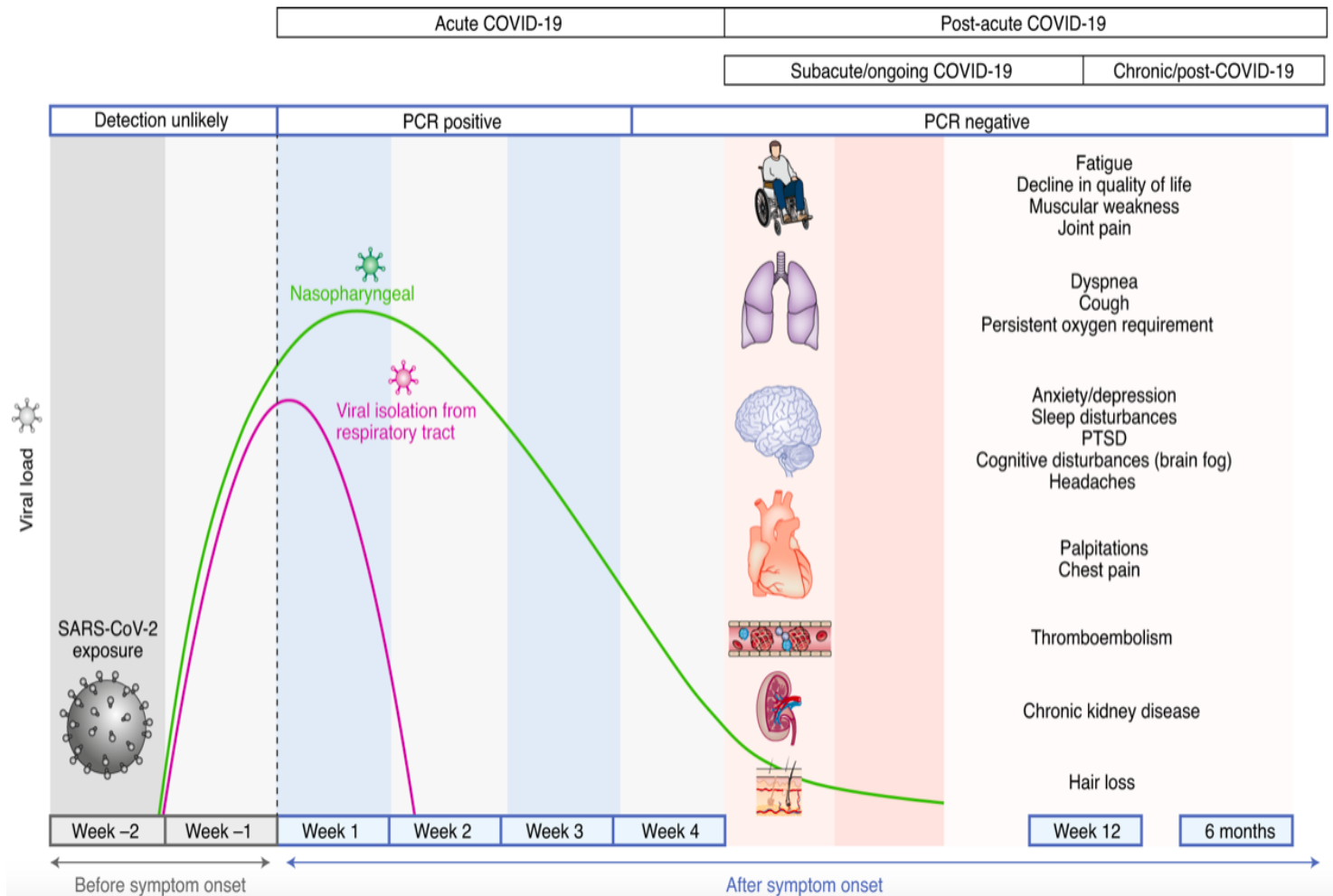
Ainsi, le combat n'est pas vain et il aura montré que des efforts sont réalisables quel que soit l'ampleur de la tâche. Il est important de saluer le travail mené par la communauté scientifique, les organisations de solidarité internationale, les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique et les populations ainsi que leur grande adaptabilité. Il y a néanmoins encore de nombreux et grands défis à relever ces prochaines années afin de sortir de cette situation, aussi unique et exceptionnelle que dévastatrice et historique soit elle.

ANNEXES

Annexe I. Classification et position du SARS-CoV-2 dans l'arbre phylogénétique du genre Coronavirus (d'après Current biology).



Annexe II. Cinétique de la COVID-19 et stratégies diagnostiques, (d'après le Haut Conseil de Santé Publique).



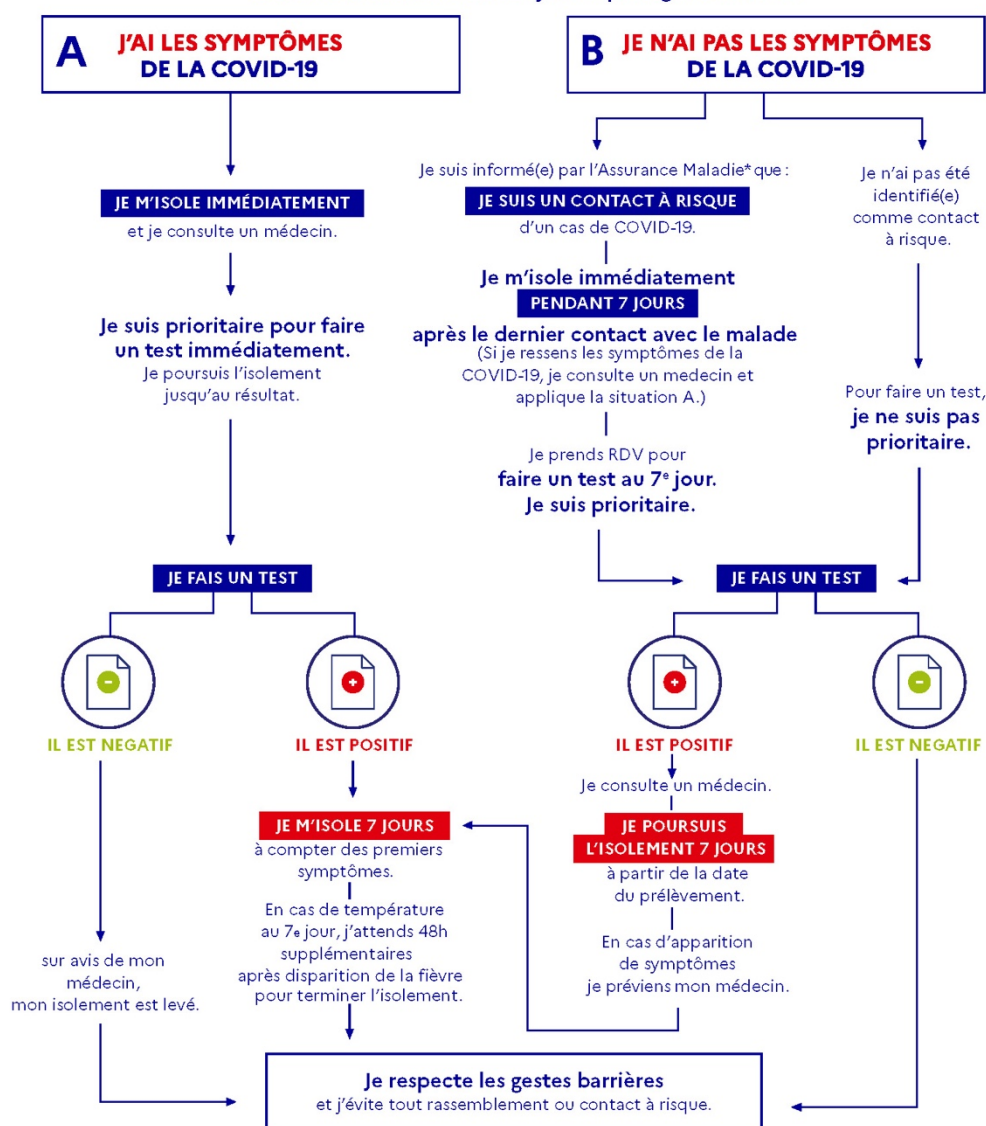
Annexe III. Schéma d'orientation de test COVID-19 en France en vigueur en Janvier 2022 (d'après le ministère des Solidarités et de la Santé)



COVID-19

ISOLEMENT, TEST : QUE FAIRE ?

Je suis contagieux(se) lorsque j'ai des symptômes, mais je peux aussi l'être sans symptômes.
L'isolement est le meilleur moyen de protéger les autres.

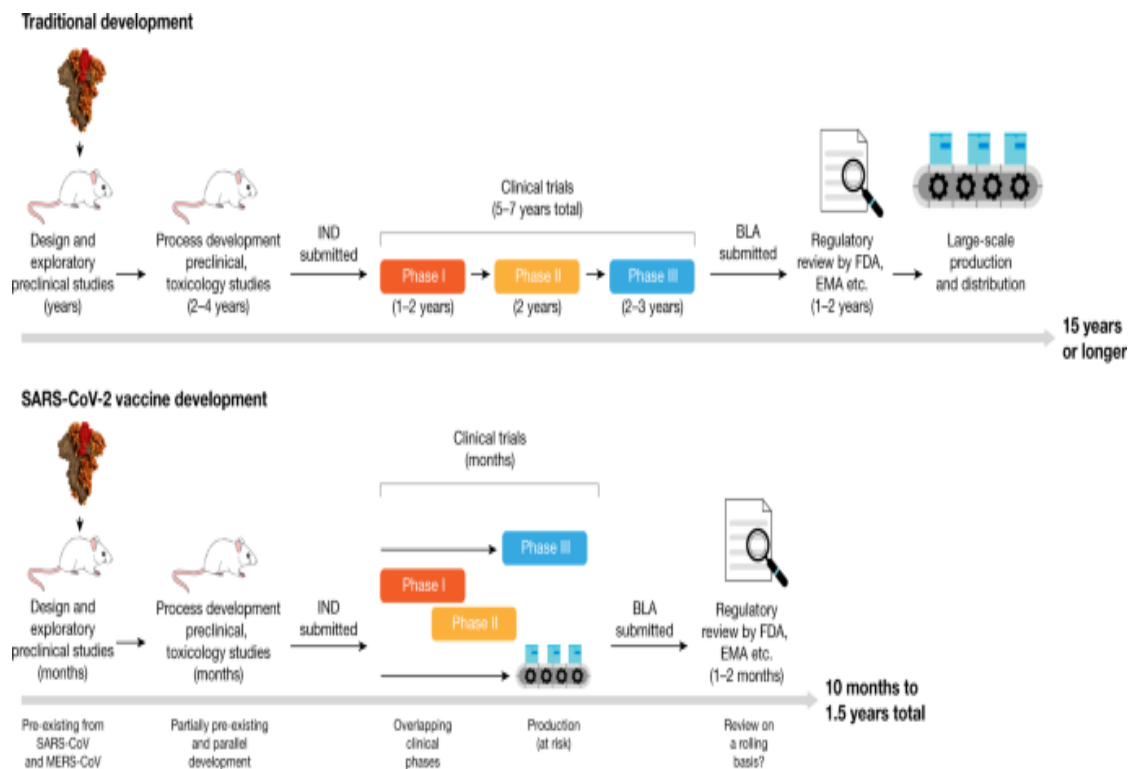


*Si je suis informé(e) par un proche qui a la Covid et j'ai eu un contact risque avec lui (contact rapproché sans masque par exemple), je limite mes contacts en attendant l'appel de l'Assurance Maladie.

Annexe IV. Calendrier vaccinale en France, (d'après le ministère des Solidarités et de la Santé, France). Il y a 11 vaccins obligatoire depuis 2018, tel que ceux contre l'hépatite B ou le pneumocoque

		Vaccinations obligatoires pour les nourrissons												
Âge approprié	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +	
BCG														
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans	
Coqueluche														
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)														
Hépatite B														
Pneumocoque														
Méningocoque C														
Rougeole-Oreillons-Rubéole														
Papillomavirus humain (HPV)														
Grippe													Tous les ans	
Zona														

ANNEXE V. Différences de développement d'un vaccin traditionnel et d'un vaccin en temps de pandémie (d'après Nature).









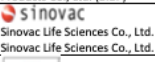


Annexe VI. Statut des vaccins anti-COVID-19 en cours d'évaluation par l'OMS le 23 décembre 2021 (d'après l'OMS).





Vaccines

Guidance Document
23 December 2021

Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process

Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
1.  BioNTech Manufacturing GmbH	BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized: Additional sites: – Baxter Oncology GmbH Germany (DP) – Novartis Switzerland – Milbe (Dermapharm) Germany (DP) – Delpharm, Saint-Remy FRANCE (DP) – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Germany (DP) – Siegfried Hameln GmbH, Germany (DP) – Patheon Italia S.p.A, Italy (DP) Diluent suppliers: – Pfizer Perth, Australia – Fresenius Kabi, USA – Pfizer Manufacturing Belgium Shelf life extension: 09 months at -70 to -90°C Booster dose approved for adults 18 years of age and older	31/12/2020
		USFDA				✓	Finalized: – Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo (DP)PGS – McPherson (DP) – Exelead, Inc. Indianapolis USA	16/07/2021 16/07/2021 30/09/2021
2.	AZD1222 Vaxzevria	EMA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Core data finalized	16 April 2021
3.		MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	15 Feb 2021
4.  AstraZeneca, AB		Japan MHLW/PMDA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized Additional sites: Nippro Pharma Corporation Ise, Japan	09 July 2021 11 October
5.		Australia TGA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized Additional site: Siam Bioscience Co., Ltd Thailand	09 July 2021 11 October 2021
6.		COFEPRIS (Mexico) ANMAT (Argentina)	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	23 December 2021

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
7.	 Serum Institute of India Pvt. Ltd	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized DS and DP Manjari Bk Pune	15 Feb 2021 12 Nov 2021
8.	 Janssen-Cilag International NV	Ad26.COV2.S	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	✓ Additional sites: - Merck, Durham, UK (DS)	Core data finalized (US +NL sites) Finalized - Aspen RSA (DP) - Catalent Agnani Italy (DP) - Grand River Aseptic Manufacturing Inc., USA - MSD (Merck), West Point/PA, USA (DP)	12 March 2021 -25 June 2021 - 02 July 2021 - 05 November 2021
			DCGI	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	✓	Ongoing	To be confirmed
9.	 Moderna Biotech	mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized	30 April 2021
			USFDA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized ModernaTx, Norwood (DS) - Catalent Indiana, LLC (DP) - Lonza Biologics, Inc. Portsmouth, USA (DS) - Baxter, Bloomington, USA (DP)	06 August 2021
			MFDS	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized	23 December 2021
10.	 SinoPharm / WIBP ¹ Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP)	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized 2 and 5 dose presentation (new manufacturing site)	07 May 2021 TBC after ongoing inspection
11.	 Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/Coronavac TM	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized 2 dose presentation	01 June 2021 30 September 2021
12.	 Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/COVAXIN	DCGI	Whole-Virion Inactivated Vero Cell	✓	✓	✓	Finalized	03 November 2021
13.	 Serum Institute of India Pvt. Ltd	NVX-CoV2373/Covovax	DCGI	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M TM adjuvant.	✓	✓	Rolling data started 21 September 2021	Finalized	17 December 2021
14.	 NOVAVAX	NVX-CoV2373/Nuvaxovid	EMA	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M TM adjuvant.	✓	✓	Rolling data started 19 August 2021	Finalized	20 December 2021
15.	 RUSSIAN DIRECT INVESTMENT FUND	Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted	Several meetings have been and continue to be held.	"Rolling" submission incomplete.	Process restarted, awaiting completion of rolling submission and CAPAs to last inspection	Anticipated date will be set once all data is submitted and follow-up of inspection observations completed.

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
16.	 Sinopharm / WIBP ¹	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	Rolling data started 23 July 2021	Ongoing	To be confirmed
17.	 CanSinoBio	Ad5-nCoV	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	✓	✓	Rolling data started 09 August 2021	Ongoing	TBC
18.	 SANOFI	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	EMA	Recombinant, adjuvanted	✓	✓	Rolling data started 30 July 2021	Ongoing	TBC
19.	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	NMPA	Novel recombinant SARS-CoV-2 Spike (S)-Trimer fusion protein	✓	✓	Rolling data started 20 September	Ongoing	
20.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	✓	2 Pre-submission meeting held on 1 and 21 Dec 2021			
21.	 CUREVAC	Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection; Company code: CVnCoV/CV07050101	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	Application withdrawn by manufacturer			
22.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI. Reply sent on 15/01/2021				
23.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under initial development				
24.	BioCubaFarma - Cuba	Soberana 01, Soberana 02 Soberana Plus Abdala	CECMED	SARS-CoV-2 spike protein conjugated chemically to meningococcal B or tetanus toxoid or Aluminum	Awaiting information on strategy and timelines for submission.				

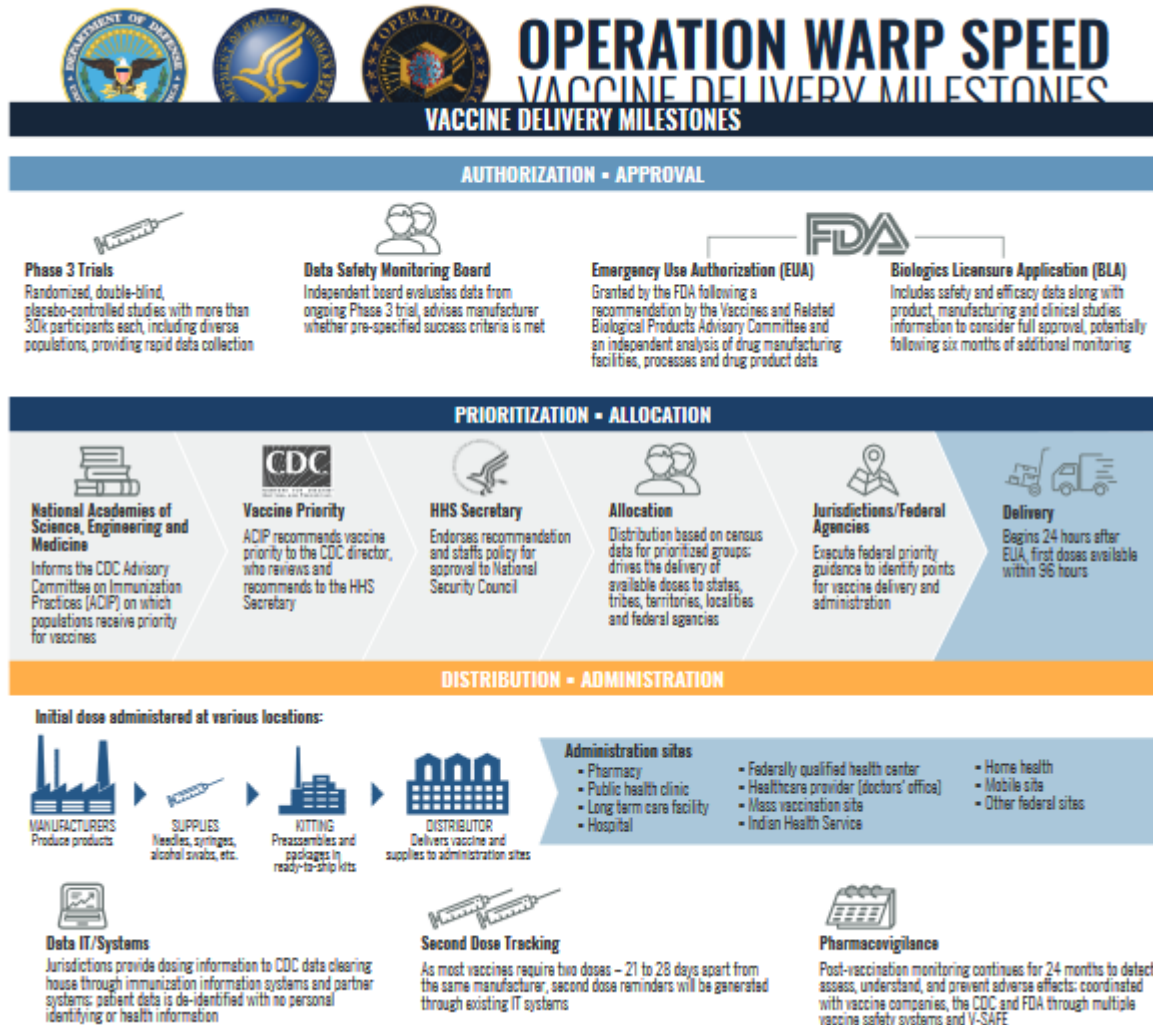
1. Beijing Institute of Biological Products Co-Ltd
 2. Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd

* Dossier Submission dates: more than one date is possible because of the rolling submission approach. Dossier is accepted after screening of received submission.

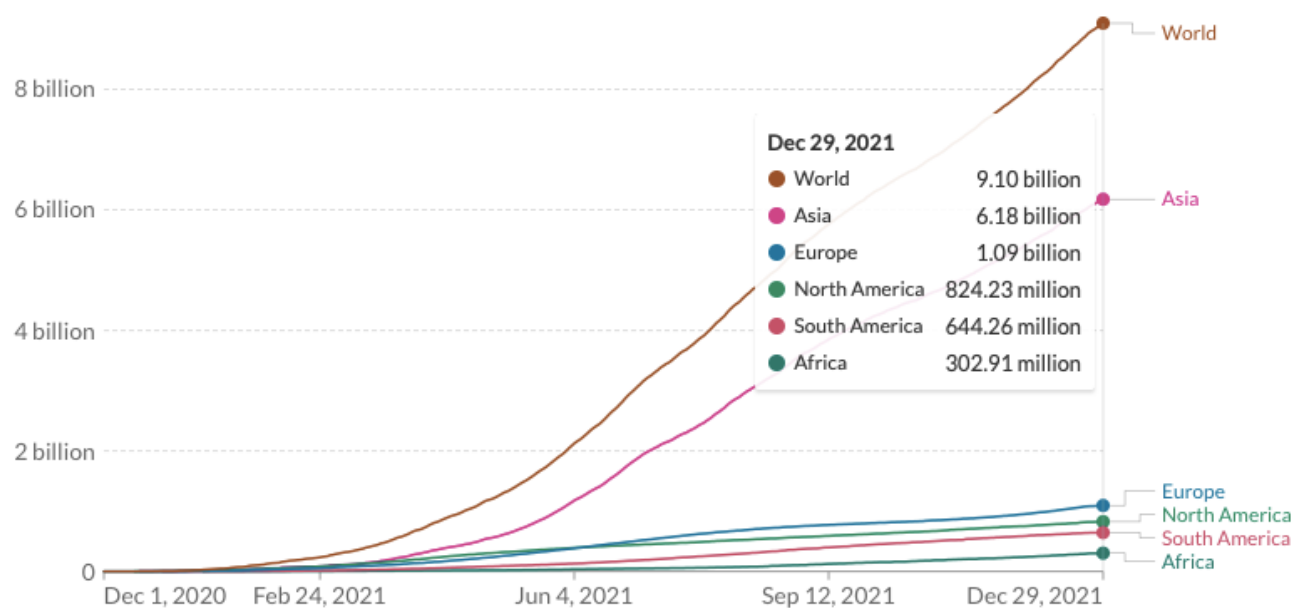
**Status of assessment: 1. Under screening; 2. Under assessment; 3. Waiting responses from the applicant. 4. Risk-benefit decision 5. Final decision made

*** Anticipated decision date: this is only an estimate because it depends on when all the data is submitted under rolling submission and when all the responses to the assessors' questions are submitted.

Annexe VII. Les différentes étapes logistiques de livraisons des vaccins COVID-19 (d'après l'Operation Warp Speed, Gouvernement des États-Unis d'Amérique.)



ANNEXE VIII. Total de doses de vaccin anti-COVID-19 administrées du 1^{er} décembre 2020 au 29 décembre 2021 (d'après Our World in Data).



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 30 December 2021, 03:40 (London time)

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

RERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Abbott S, Hellewell J, Thompson RN, Sherratt K, Gibbs HP, Bosse NI, et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts. Wellcome Open Res. 8 déc 2020;5:112.
3. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data [Internet]. 5 mars 2020 [cité 5 janv 2022]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
4. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 | NEJM [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>
5. Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
6. Coronavirus [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>
7. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
8. Nouveau coronavirus – Chine [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
9. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis. juin 2020;20(6):697-706.
10. WHO. Nouveau Coronavirus - Rapport de Situation - 1 - 21.01.2020 - OMS [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
11. WHO. Nouveau coronavirus (2019-nCoV) Rapport de situation OMS - 10 - 30.01.2020 [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
12. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet. 15 févr 2020;395(10223):514-23.
13. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
14. WHO. Nouveau Coronavirus - Rapport de situation OMS - 11 - 31.01.2020 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
15. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
16. Nouveau Coronavirus - Rapport de situation 75 - 04.04.2020 - OMS [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b_4
17. Labetubun J. Weekly Operational Update on COVID-19 - 05.04.2021. :13.
18. Plan Stratégique de préparation et de riposte - OMS - 02.2020.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/strategy-update-french.pdf?sfvrsn=b1cfe48a_2
19. Le Fonds de solidarité pour la riposte à la COVID-19 célèbre son premier anniversaire

- et appelle à maintenir le soutien [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/15-03-2021-covid-19-solidarity-response-fund-marks-first-anniversary-and-appeals-for-continued-support>
20. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results | medRxiv [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
 21. Dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/initiatives/act-accelerator>
 22. COVID-19 Data Portal - accelerating scientific research through data [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.covid19dataportal.org/>
 23. GISAID - Initiative [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gisaid.org/>
 24. Nextstrain [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/>
 25. Zeng G, Wu Q, Pan H, Li M, Yang J, Wang L, et al. Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in healthy adults: interim results from two single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 clinical trials. *Lancet Infect Dis.* déc 2021;S1473309921006812.
 26. OMS. 73e Assemblée Mondiale de la Santé - OMS [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/gb/f/f_wha73.html
 27. DIMITROVA EK. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
 28. EMA. comirnaty - EMA-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
 29. The different types of COVID-19 vaccines [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
 30. WHO lists additional COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/07-05-2021-who-lists-additional-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>
 31. Dossier thématique - COVID-19 - Vaccins autorisés - ANSM [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>
 32. PINHO AC. COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
 33. Dossier thématique - COVID-19 - Evaluation des demandes de mise - ANSM [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-evaluation-des-demandes-de-mise-sur-le-marche-des-vaccins>
 34. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav.* juill 2021;5(7):947-53.
 35. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data* [Internet]. 5 mars 2020 [cité 6 janv 2022]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
 36. Our World in Data. covid-19-data/public/data at master · owid/covid-19-data - [Internet]. GitHub. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://github.com/owid/covid-19-data>

37. OMS. 28.12.2021 - rapport hebdomadaire OMS - coronavirus.pdf.
38. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data [Internet]. 5 mars 2020 [cité 6 janv 2022]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
39. OMS. Rapport hebdomadaire OMS - 18 juin 2020 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200618-covid-19-sitrep-150.pdf?sfvrsn=aa9fe9cf_4
40. OMS. Rapport hebdomadaire OMS - 29.12.2020 - variants - coronavirus.
41. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
42. Zhu M. SARS Immunity and Vaccination. *Cell Mol Immunol*. juin 2004;1(3):193-8.
43. OMS. Rapport hebdomadaire OMS - 21.09.2021.
44. Rapport hebdomadaire OMS - 05.10.2021.
45. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
46. GISAID - hCov19 Variants [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
47. The impact of COVID-19 on global health goals [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/spotlight/the-impact-of-covid-19-on-global-health-goals>
48. Vet JMD, Nigohosyan D, Ferrer JN, Gross A-K, Kuehl S, Flickenschild M. Impacts of the COVID-19 pandemic on EU industries. :86.
49. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. mars 2019;17(3):181-92.
50. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirol Carlton Vic*. févr 2018;23(2):130-7.
51. Virology: Coronaviruses. *Nature*. 1968;220(5168):650.
52. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>
53. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 22 févr 2020;395(10224):565-74.
54. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers>
55. Cyranoski D. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature*. 4 mai 2020;581(7806):22-6.
56. Jaimes JA, André NM, Chappie JS, Millet JK, Whittaker GR. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. *J Mol Biol*. 1 mai 2020;432(10):3309-25.
57. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, Shum MH-H, Jiang J-F, Zhu H-C, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. juill 2020;583(7815):282-5.
58. SARS-Cov-2 resource ~ ViralZone [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://viralzone.expasy.org/9056>
59. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars

2020;579(7798):270-3.

60. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 20 août 2020;182(4):812-827.e19.
61. Rahimi N. C-type Lectin CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN: Cell Adhesion Molecules Turned to Pathogen Recognition Receptors. *Biology*. 22 déc 2020;10(1):1.
62. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol CB*. 6 avr 2020;30(7):1346-1351.e2.
63. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
64. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 14 mai 2020;181(4):894-904.e9.
65. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*. mai 2020;9(5):1267.
66. Sardar R, Satish D, Birla S, Gupta D. Integrative analyses of SARS-CoV-2 genomes from different geographical locations reveal unique features potentially consequential to host-virus interaction, pathogenesis and clues for novel therapies. *Heliyon* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 7 janv 2022];6(9). Disponible sur: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(20\)31502-4](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(20)31502-4)
67. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 1 avr 2020;176:104742.
68. Soh WT, Liu Y, Nakayama EE, Ono C, Torii S, Nakagami H, et al. The N-terminal domain of spike glycoprotein mediates SARS-CoV-2 infection by associating with L-SIGN and DC-SIGN [Internet]. 2020 nov [cité 7 janv 2022] p. 2020.11.05.369264. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.05.369264v1>
69. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. mars 2020;579(7798):265-9.
70. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 13 mars 2020;367(6483):1260-3.
71. Elsevier eBooks for Practicing Clinicians [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/updates-to-the-book/ef-changelog>
72. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-23.
73. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Roles Host Gene Non-Coding RNA Expr Virus Infect*. 23 juin 2017;419:1-42.
74. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. janv 2021;174(1):69-79.
75. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res*. sept 2020;188:109819.
76. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate | medRxiv [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.29.20164590v1>
77. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al.

- Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* [Internet]. 30 janv 2020 [cité 7 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468>
78. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):590-2.
 79. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1843-4.
 80. Masson E. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1363402/covid-19-caracteristiques-cliniques-biologiques-e>
 81. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. juin 2020;145(6):e20200702.
 82. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
 83. Sallam M, Ababneh NA, Dababseh D, Bakri FG, Mahafzah A. Temporal increase in D614G mutation of SARS-CoV-2 in the Middle East and North Africa. *Heliyon*. 1 janv 2021;7(1):e06035.
 84. Callaway E. The coronavirus is mutating - does it matter? *Nature*. sept 2020;585(7824):174-7.
 85. Dalmat Y-M. Sars-CoV-2 : histoire de mutants. *Option/Bio*. mars 2021;32(629):10.
 86. SARS-CoV-2 variants dashboard [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/variants-dashboard>
 87. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. juin 2020;20(6):669-77.
 88. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [Internet]. *Epidemiology*; 2021 déc [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.14.21267615>
 89. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 14 December 2021 [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---14-december-2021>
 90. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
 91. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 5 mai 2020;172(9):577-82.
 92. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Ta'an O, Rashid F, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J*. févr 2021;97(1144):110-6.
 93. Coronavirus : le schéma de l'évolution du Covid-19, devenu viral sur les réseaux sociaux, est-il exact ? [Internet]. Franceinfo. 2020 [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-le-schema-de-l-evolution-du-covid-19-devenu-viral-sur-les-reseaux-sociaux-est-il-exact_3896407.html
 94. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of

- hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* sept 2020;20(9):1014-5.
95. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clin Microbiol Rev.* 17 mars 2021;34(2):e00133-20.
 96. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
 97. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). :23.
 98. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 1 juin 2020;46(6):1099-102.
 99. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath WJ, Bauer T, Geiseler J, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration.* 2020;99(6):521-42.
 100. Physiopathologie de l'hypoxémie silencieuse dans le Covid-19 [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-736/physiopathologie-de-l-hypoxemie-silencieuse-dans-le-covid-19>
 101. Thakkar AN, Tea I, Al-Mallah MH. Cardiovascular Implications of COVID-19 Infections. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* juin 2020;16(2):146-54.
 102. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res.* 7 mai 2020;1-4.
 103. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* juill 2020;191:9-14.
 104. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 16 juin 2020;24(1):353.
 105. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10239):1741-3.
 106. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet Lond Engl.* 6 juin 2020;395(10239):1771-8.
 107. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 18 févr 2021;1-16.
 108. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 9 oct 2020;69(40):1450-6.
 109. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
 110. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 29 avr 2020;33(5):373-4.
 111. Kamps BS, Hoffmann C, Reference C. Covid Reference Review. :554.
 112. Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Rev Francoph Lab.* nov 2020;2020(526):48-56.
 113. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
 114. PCR Protocol - WHO - SARS-CoV2 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2

115. Hachim A, Kavian N, Cohen CA, Chin AWH, Chu DKW, Mok CKP, et al. ORF8 and ORF3b antibodies are accurate serological markers of early and late SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* oct 2020;21(10):1293-301.

116. Détection des variants de la Covid-19 : importance du criblage des tests RT-PCR positifs - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Detection-des-variants-de-la-Covid-19-importance-du-criblage-des-tests-RT-PCR-positifs>

117. A D, A D. Les tests de dépistage du Covid-19 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/les-tests-de-depistage-du-covid-19>

118. Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho S-G, et al. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep.* avr 2020;53(4):191-205.

119. Semaine du 26 juillet au 1er août 2021 : nouveau record du nombre de tests Covid-19 et délais de rendu stables | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/delais-covid19-2021-08-05>

120. Tarifs [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/laboratoire-d-analyses-medicales/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs>

121. Alam S, Kamal TB, Sarker MMR, Zhou J-R, Rahman SMA, Mohamed IN. Therapeutic Effectiveness and Safety of Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19: Position Standing in 2021. *Front Pharmacol.* 2021;12:659577.

122. HCSP. Covid-19: treatment recommendations (updated 28/01/2021) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 janv [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1062>

123. PINHO AC. EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>

124. FDA. EUA Baricitinib - FDA [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/144473/download>

125. baricitinib-eua-fda-authorization-letter.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://pi.lilly.com/eua/baricitinib-eua-fda-authorization-letter.pdf>

126. Pfizer Initiates Phase 1 Study of Novel Oral Antiviral Therapeutic Agent Against SARS-CoV-2 | Pfizer [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-initiates-phase-1-study-novel-oral-antiviral>

127. Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment | Pfizer [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-receives-us-fda-emergency-use-authorization-novel>

128. Recherche et développement [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>

129. Actualité - L'ANSM publie sa décision sur la demande de RTU pour l'ivermectine dans la prise en charge de la maladie COVID-19 - ANSM [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-de-rtu-pour-livermectine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>

130. Agarwal A, Rochwerf B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 4 sept 2020;370:m3379.
131. Hernandez AV, Ingemi J, Sherman M, Pasupuleti V, Barboza JJ, Piscoya A, et al. Impact of Prophylactic Hydroxychloroquine on People at High Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 13 juin 2021;10(12):2609.
132. Lutaud R, Scronias D, Ward J, Verger P. The hydroxychloroquine debate: a therapeutic dilemma for general practitioners. *Eur J Public Health*. 1 avr 2021;31(2):283-5.
133. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A, Office of Health Economics (London E). The R and D cost of a new medicine. 2012.
134. PINHO AC. COVID-19 treatments [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
135. Actualité - COVID-19 : l'accès aux bithérapies d'anticorps monoclonaux contre la Covid-19 est élargi - ANSM [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-lacces-aux-bitherapies-danticorps-monoclonaux-contre-la-covid-19-est-elargi>
136. Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion. 2021;13.
137. Bamlanivimab-etesevimab- ATUc- juin-2021-3.pdf.
138. Covid-19 : autorisation d'accès précoce accordée à un traitement prophylactique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281999/fr/covid-19-autorisation-d-acces-precoce-accordee-a-un-traitement-prophylactique
139. Regkirona, regdanvimab. :2.
140. Ryu D-K, Song R, Kim M, Kim Y-I, Kim C, Kim J-I, et al. Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochem Biophys Res Commun*. 20 août 2021;566:135-40.
141. GSK Sotrovimad - EUA FDA [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/149532/download>
142. BERBECE C. COVID-19: EMA recommends authorisation of antibody medicine Xevudy [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-antibody-medicine-xevudy>
143. Casadevall A, Dragotakes Q, Johnson PW, Senefeld JW, Klassen SA, Wright RS, et al. Convalescent plasma use in the USA was inversely correlated with COVID-19 mortality. *eLife*. 4 juin 2021;10:e69866.
144. plasma-convalescent-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/plasma-convalescent-et-covid-19.pdf>
145. Capacity Registry – Cardiac complications in Patients with SARS Corona vIrus 2 regisTrY [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://capacity-covid.eu/>
146. Scavée C, Pasquet A, Beauloye C. Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19. :11.
147. EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab
148. EVUSHELD CTransparence HAS - AMM [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/ctap32_evusheld_aap_avisdef.pdf
149. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible

sur: <https://covid19.who.int>

150. Base de données - Eurostat [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/eurostat/fr/data/database>
151. Tableau de bord COVID-19 [Internet]. Tableau de bord COVID-19. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://dashboard.covid19.data.gouv.fr/vue-d-ensemble?location=FRA>
152. Datacovid - [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://datacovid.org/>
153. de Sousa LE, Neto PH de O, Filho DA da S. Kinetic Monte Carlo model for the COVID-19 epidemic: Impact of mobility restriction on a COVID-19 outbreak. Phys Rev E. sept 2020;102(3-1):032133.
154. Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-19 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/herd-immunity-lockdowns-and-covid-19>
155. COVID-19 - Rapports sur les tendances de la mobilité [Internet]. Apple. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.apple.com/covid19/mobility>
156. Rapports sur la mobilité de la communauté - COVID-19 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/covid19/mobility/>
157. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point de presse sur la COVID-19 – 12 octobre 2020 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---12-october-2020>
158. Digital documentation of COVID-19 certificates: vaccination status: technical specifications and implementation guidance, 27 August 2021 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Digital_certificates-vaccination-2021.1
159. COVID-19 Solidarity Response Fund for WHO [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://covid19responsefund.org/en/>
160. OxCGRT [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://covidtracker.bsg.ox.ac.uk/>
161. ACT-A prioritized strategy and budget for 2021 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/act-a-prioritized-strategy-and-budget-for-2021>
162. Strategy and planning [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/strategies-plans-and-operations>
163. L'OMS et l'ONU exposent la marche à suivre pour atteindre les objectifs en matière de vaccination anti-COVID-19 à l'échelle mondiale [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/07-10-2021-who-un-set-out-steps-to-meet-world-covid-vaccination-targets>
164. Global Vaccine Action Plan [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan>
165. Agir face à la COVID-19 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/covid19>
166. Facilité COVAX [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/facilite-covax>
167. Généralités sur la vaccination [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizerpro.fr/parlons-vaccins/generalites/generalites-sur-la-vaccination>
168. vaccination info service. vaccination - repere historique [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/reperes-historiques/>
169. Covid-19 - vaccination reperes [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:

- <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19>
170. Immunization coverage [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
171. DeBold T. Battling Infectious Diseases in the 20th Century: The Impact of Vaccines [Internet]. WSJ. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://graphics.wsj.com/infectious-diseases-and-vaccines>
172. Composition des vaccins [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins>
173. La pharmacovigilance des vaccins contre la COVID19 [Internet]. VIDAL. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26398-la-pharmacovigilance-des-vaccins-contre-la-covid-19.html>
174. Fore H. rapport annuel - gavi 2020. 2016;52.
175. Gavi-rapport-annuel-2019_141020.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.gavi.org/sites/default/files/programmes-impact/our-impact/apr/Gavi-rapport-annuel-2019_141020.pdf
176. Faits et chiffres [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/programmes-et-impact/notre-impact/faits-et-chiffres>
177. Les vaccins recommandés pour lutter contre la mortalité infantile | UNICEF France [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.unicef.fr/dossier/vaccination>
178. Coronavirus_Roadmap_V9.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf
179. le_parours_du_medicaments_en_france.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parours_du_medicaments_en_france.pdf
180. Hepatitis-global-strategy_Nov2015.fr.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/reproductivehealth/Hepatitis-global-strategy_Nov2015.fr.pdf?ua=1
181. SARS-CoV-2 vaccines in development | Nature [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>
182. Suzie D. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. 2020;37.
183. covid19responsefund [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://donate.covid19responsefund.org>
184. Les dirigeants mondiaux prennent des engagements historiques pour assurer l'égalité d'accès aux vaccins pour tous [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/actualites/media-room/dirigeants-mondiaux-prennent-engagements-historiques-assurer-vaccins-pour-tous>
185. comirnaty-epar-medicine-overview_en.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_en.pdf
186. Status_COVID_VAX_23Dec2021.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23Dec2021.pdf
187. La pharmacovigilance des vaccins contre la COVID19 [Internet]. VIDAL. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26398-la-pharmacovigilance-des-vaccins-contre-la-covid-19.html>
188. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)

189. Anonymous. EudraVigilance: electronic reporting [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-electronic-reporting>
190. Vaccination COVID-19 (Mise à jour le 07/01/22) [Internet]. OMEDIT Ile de France. 2022 [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/vaccination-covid-19/>
191. Vaccins contre le Covid-19 : cibles vaccinales, immunogénicité et réactions allergiques [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-733/vaccins-contre-le-covid-19-cibles-vaccinales-immunogenicite-et-reactions-allergiques>
192. spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf
193. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 5-11 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306504/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-chez-les-5-11-ans
194. Heinz FX, Stiasny K. Profiles of current COVID-19 vaccines. Wien Klin Wochenschr. avr 2021;133(7-8):271-83.
195. WHO recommendation Serum Institute of India Pvt Ltd - COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) - COVISHIELD™ [Internet]. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2021 [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covishield>
196. DIMITROVA EK. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
197. À propos de Sputnik V [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>
198. L'OMS valide le vaccin anti-COVID-19 Sinovac pour une utilisation d'urgence et publie des recommandations provisoires [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>
199. Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d'AstraZeneca ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/p_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca
200. Vaccin anti-COVID-19 de Sinopharm : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
201. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1
202. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 1 févr 2021;21(2):181-92.

203. Butantan Institute. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety in Healthcare Professionals of the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 5 janv 2022]. Report No.: NCT04456595. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595>
204. WHO recommendation of Sinovac COVID-19 vaccine (Vero Cell [Inactivated]) – CoronaVac. [Internet]. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2021 [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-sinovac-covid-19-vaccine-vero-cell-inactivated-coronavac>
205. WHO recommendation COVID-19 Vaccine BIBP/Sinopharm [Internet]. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2021 [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-covid-19-vaccine-bibp>
206. The Bharat Biotech BBV152 COVAXIN vaccine against COVID-19: What you need to know [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-bharat-biotech-bbv152-covaxin-vaccine-against-covid-19-what-you-need-to-know>
207. WHO SAGE Roadmap For Prioritizing Uses Of COVID-19 Vaccines In The Context Of Limited Supply [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>
208. Moderna et Pfizer : 2 vaccins au fonctionnement comparable et à l'efficacité identique [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.iledefrance.ars.sante.fr/moderna-et-pfizer-2-vaccins-au-fonctionnement-comparable-et-lefficacite-identique>
209. COVID-19 Vaccine Tracker | European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>
210. ClinicalTrials.gov Background - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background#WhatIsClinicalTrials>
211. COVID-19 NMA [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/>
212. ICTRP Search Portal [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://trialsearch.who.int/>
213. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
214. WHO. BPF WHO RECO [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf?sequence=1
215. EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament | [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr>
216. About Us: Leaders in mRNA Technology & Science - Moderna [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.modernatx.com/about-us>
217. Moderna Announces the European Commission's Approval of Advance Purchase Agreement for Initial 80 Million Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2020/Moderna-Announces-the-European-Commissions-Approval-of-Advance-Purchase-Agreement-for-Initial-80-Million-Doses-of-mRNA-Vaccine-Against-COVID-19-mRNA-1273-11-25-2020/default.aspx>

218. EU_COVID-19_Vaccine_Package_Leaflet_-_French__11_.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://assets.ctfassets.net/n2j6zptc9y3o/2H9TJu9CwRkTj4IuH5pa7y/188d7b8fd6e886541ef1d887bdb88ee8/EU_COVID-19_Vaccine_Package_Leaflet_-_French__11_.pdf
219. Moderna Announces Expansion of its Manufacturing Technology Center in Massachusetts | Moderna, Inc. [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.modernatx.com/moderna-announces-expansion-its-manufacturing-technology-center-massachusetts>
220. Sanofi: Communiqué de Presse, lundi 26 avril 2021 [Internet]. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-04-26-13-00-00-2216648>. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2021/2021-04-26-13-00-00-2216648>
221. Coronavirus: DOD Response [Internet]. U.S. Department of Defense. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.defense.gov/Explore/Spotlight/Coronavirus-DOD-Response/>
222. U.S. Government Engages Pfizer to Produce Millions of Doses of COVID-19 Vaccine [Internet]. U.S. Department of Defense. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.defense.gov/News/Releases/Release/Article/2310994/us-government-engages-pfizer-to-produce-millions-of-doses-of-covid-19-vaccine/>
223. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. L'Alliance inclusive formée par la France, l'Allemagne, les Pays-Bas et l'Italie trouve un accord de principe avec AstraZeneca pour l'achat de vaccins [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/l-alliance-inclusive-formee-par-la-france-l-allemande-les-pays-bas-et-l-italie>
224. Pfizer et BioNTech s'engagent à fournir 100 millions de doses supplémentaires de leur vaccin contre la COVID-19 à l'Union européenne | Laboratoire de Recherches, Laboratoire Pharmaceutique [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizer.fr/pfizer-biontech-sengagent-fournir-100-millions-de-doses>
225. Draghi M. Gavi-Covax - AMC - investment opportunity. :76.
226. Gavi signe des accords avec Sinopharm et Sinovac, en vue de la livraison immédiate de vaccins à COVAX [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/actualites/media-room/gavi-signe-accords-avec-sinopharm-sinovac-livraison-immediate-vaccins-covax>
227. Début des livraisons de vaccins, dons des États-Unis à l'Afrique – le Burkina Faso, Djibouti et l'Éthiopie seront les premiers livrés | Gavi, the Vaccine Alliance [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/actualites/media-room/debut-des-livraisons-de-vaccins-dons-des-etats-unis-lafrique>
228. DHL lance la distribution du vaccin contre la Covid-19 à l'international [Internet]. DHL. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.dhl.com/fr-fr/home/presse/archives-presse/2020/dhl-lance-la-distribution-du-vaccin-contre-la-covid-19-a-l-international.html>
229. Global Dashboard for Vaccine Equity [Internet]. UNDP Data Futures Platform. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://data.undp.org/fr/vaccine-equity/>
230. La révélation du prix des vaccins contre le Covid-19 embarrasse l'industrie et la Commission européenne [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2020/12/21/la-revelation-du-prix-des-vaccins-embarrasse-l-industrie-et-la-commission-de-bruxelles_6064092_3210.html
231. Le coût d'une dose du vaccin Spoutnik V sur les marchés internationaux sera inférieur à 10 dollars [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://sputnikvaccine.com/fra/newsroom/pressreleases/le-co-t-d-une-dose-du-vaccin-sputnik-v-sur-les-march-s-internationaux-sera-inf-rieur-10-dollars/>

232. Impact of vaccine inequity on economic recovery [Internet]. UNDP Data Futures Platform. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://data.undp.org/fr/vaccine-equity/impact-of-vaccine-inequity-on-economic-recovery/>
233. Déclaration commune de COVAX sur les prévisions d'approvisionnement pour 2021 et début 2022 [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/actualites/media-room/declaration-commune-de-covax-sur-les-previsions-dapprovisionnement-pour-2021>
234. WHO ACT-Accelerator Appeal: Supporting the spinal cord of the global COVID-19 response, December 2021 [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/who-act-accelerator-appeal-supporting-the-spinal-cord-of-the-global-covid-19-response-december-2021>
235. Covid-19 : Intensifier la vaccination des personnes vulnérables et précaires ainsi que des soignants [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3275310/fr/covid-19-intensifier-la-vaccination-des-personnes-vulnerables-et-precaires-ainsi-que-des-soignants
236. Covid-19 : l'obligation vaccinale prévue par la loi est justifiée et son élargissement doit être débattu [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278138/fr/covid-19-l-obligation-vaccinale-prevue-par-la-loi-est-justifiee-et-son-elargissement-doit-etre-debattu
237. info coronavirus Covid 19 - Vaccins [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>
238. A D, A D. La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>
239. DGS - urgent_2022_04_surveillance_15_delai_vaccin_pedia.pdf.
240. Ministère solidarités et santé. Loi de financement Sécurité Sociale 2022 .pdf.
241. Info Coronavirus Covid-19 - « Pass sanitaire » [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/pass-sanitaire>
242. Tout savoir sur le passe sanitaire [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15121>
243. Moins de 2 % des vaccins contre la COVID-19 administrés dans le monde l'ont été en Afrique [Internet]. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/moins-de-2-des-vaccins-contre-la-covid-19-administres-dans-le-monde-lont-ete-en-afrique>
244. Point vaccination 29.12.2021 - ministre solidarité et santé .pdf.
245. Le tableau de bord de la vaccination - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>
246. VaccinTracker Covid19 : nombre de français vaccinés [Internet]. CovidTracker. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>
247. MAINGUET M. Covid-19. Ce que nous apprend Israël, pays pionnier de la vaccination et de la troisième dose [Internet]. Ouest-France.fr. 2021 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/vaccin/troisieme-dose-ce-que-nous-enseigne-le-cas-d-israel-pionnier-de-la-vaccination-contre-le-covid-19-39ae83f2-4d02-11ec-83ce-5e90ca0d9a09>
248. Commissioner O of the. FDA Authorizes Booster Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Certain Populations [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations>
249. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination [Internet]. [cité 10 janv

- 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---update-22-december-2021>
250. HRABOVSKY G. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses boosters [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>
251. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
252. Covid-19 : la HAS précise les populations éligibles à une dose de rappel de vaccin [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin
253. Covid-19 : un rappel recommandé pour les 18 ans et plus dès 5 mois après la primo-vaccination [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3301409/fr/covid-19-un-rappel-recommande-pour-les-18-ans-et-plus-des-5-mois-apres-la-primo-vaccination
254. Actualité - La vaccination est efficace à plus de 90% pour réduire les formes graves de Covid-19 chez les personnes de plus de 50 ans en France - ANSM [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-vaccination-est-efficace-a-plus-de-90-pour-reduire-les-formes-graves-de-covid-19-chez-les-personnes-de-plus-de-50-ans-en-france>
255. WHO/ECDC: Nearly half a million lives saved by COVID-19 vaccination in less than a year [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/who-ecdc-nearly-half-million-lives-saved-covid-19-vaccination>
256. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
257. Covid-19 : deux recommandations pour contrer Omicron et ses conséquences [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306955/fr/covid-19-deux-recommandations-pour-contrer-omicron-et-ses-consequences

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Lou DANA

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21600239

N° Thèse : 6

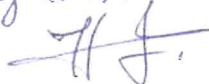
Nom et Prénom : DANA Lou

Sujet : « COVID-19 : EXPLOITS ET DÉFIS DE CONCEVOIR UN VACCIN EN TEMPS DE PANDÉMIE - RÉTROSPECTIVE 2020-2021 »

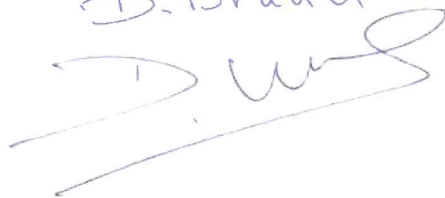
Tours, le : 07/02/22

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Lynda HANDACA



D. Brand

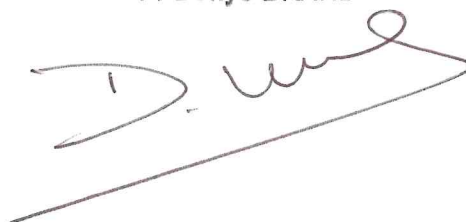


Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



DANA Lou

N° 6

COVID-19 : EXPLOITS ET DEFIS DE CONCEVOIR UN VACCIN EN TEMPS DE PANDÉMIE – RETROSPECTIVE 2020-2021

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Face à la pandémie mondiale de COVID-19, les laboratoires pharmaceutiques, la communauté scientifique du monde entier et les instances gouvernementales internationales ont dû collaborer pour concevoir des vaccins efficaces, sécurisés et de qualité contre la COVID-19 en moins d'une année. À la suite de ce premier exploit, est venue l'étape majeure de leur administration aux quatre coins du monde, avec toutes les complexités logistique et économique que cela implique. Nous retracerons dans cette thèse l'histoire de la pandémie, des choix stratégiques pris dans de telles conditions, du challenge colossal qu'est le développement d'un vaccin jusqu'aux résultats obtenus après un an de vaccination mondiale. Développer, produire, puis administrer un vaccin en période de pandémie pour des milliards d'individus, a été un défi qui demeurera aussi exceptionnel et historique que controversé. Cette thèse se propose de réaliser une rétrospective sur cette course au vaccin.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

COVID-19, SARS-CoV-2, INFECTIOLOGIE, VIROLOGIE, IMMUNOLOGIE, VACCIN, PANDÉMIE, INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, STRATÉGIES VACCINALES, POLITIQUES DE SANTÉ PUBLIQUE, CRISE ECONOMIQUE

JURY

PRÉSIDENT : Pr. Isabelle DIMIER-POISSON – PU, UFR TOURS

MEMBRES :

Pr. Philippe ROINGEARD - PU-PH, CHRU TOURS

Pr. Denys BRAND – PU-PH, CHRU TOURS

Dr Lynda HANDALA – AHU, CHRU TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :

Le 4 février 2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours