



HAL
open science

Hésitation vaccinale et vaccinoscepticisme concernant les vaccins contre SARS-COV 2

Maxime Pellet

► **To cite this version:**

Maxime Pellet. Hésitation vaccinale et vaccinoscepticisme concernant les vaccins contre SARS-COV 2. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04386119

HAL Id: dumas-04386119

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04386119>

Submitted on 10 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 15 DÉCEMBRE 2023

PAR

Monsieur PELLET Maxime

Né(e) le 22 Novembre 1989 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**HÉSITATION VACCINALE ET VACCINOSCEPTICISME
CONCERNANT LES VACCINS CONTRE SARS-COV2**

JURY :

Président : Docteur PAGNIER Isabelle, Maître de thèse, Maître
de conférence à la Faculté de Pharmacie de Marseille

Membres : Docteur BITTAR Fadi, Maître de conférence à la
Faculté de Pharmacie de Marseille

Docteur CHATEL Philippe, Docteur en Pharmacie

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haifa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

Remerciements

C'est avec un profond respect que j'adresse mes plus sincères remerciements aux membres du jury : au Docteur PAGNIER, pour en avoir accepté la présidence mais plus encore pour m'avoir très aimablement guidé et supervisé à chaque étape de cette entreprise ; au Docteur BITTAR pour avoir accepté cette charge ainsi que pour ses précieux enseignements en matière de microbiologie ; et enfin, au Docteur CHATEL pour ses encouragements soutenus dans la conduite de ce travail et pour ses lumières qui enrichissent mon expérience professionnelle.

J'ai longtemps attendu que vienne le moment d'écrire ces quelques lignes car elles constituent pour moi l'opportunité de rendre un hommage solennel à un homme qui nous a quittés trop tôt, je veux parler du très regretté Docteur Thierry AUGIER. Tout d'abord, je serais navré si quiconque lisait ces lignes pour n'en retenir qu'un modeste « Merci Thierry ».

Le Docteur Thierry AUGIER était un enseignant de la Faculté de Pharmacie de Marseille, Responsable de la filière Officine. Alors même que son état de santé était fragile, il ne ménageait jamais aucun effort quand il était question d'apporter son soutien aux étudiants qui en faisaient la demande, ou de veiller à ce qu'ils bénéficient de la meilleure formation possible. S'il n'avait été là pour m'offrir écoute et conseils dans les moments d'incertitude, ma vie n'aurait définitivement pas suivi le même cours. Aussi, je souhaite faire de ces quelques lignes mon humble témoignage de sa grandeur. Merci Thierry.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux à mes parents, Pascale et Bernard PELLET. C'est pour moi une grande joie de pouvoir leur rendre grâce pour le soutien indéfectible qu'ils m'ont apporté pendant toutes ces années afin de m'offrir la plus belle existence possible, quand moi-même je ne faisais pas toujours ce qu'il fallait pour m'en montrer digne.

Je souhaite avoir une affectueuse pensée pour ma compagne, Astrid LANNEAU, pour l'aide qu'elle m'a apporté dans la création de cet ouvrage mais aussi plus simplement pour les jours que nous partageons elle et moi.

Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude à tous mes maîtres et enseignants, à tous mes collègues, à tous ceux au contact de qui j'ai pu apprendre et auprès de qui il me reste encore bien plus à découvrir. Vous m'honorez et je me montrerai digne de vos enseignements.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Sommaire

I.	INTRODUCTION	18
II.	LA VACCINATION	20
A.	RAPPELS D'IMMUNOLOGIE	20
B.	DEFINITIONS ET NOTIONS CLES	26
1.	<i>Médicament</i>	26
2.	<i>Vaccin / Vaccination</i>	26
C.	REPERES HISTORIQUES	28
D.	FABRICATION DES VACCINS	31
1.	<i>Composition des vaccins</i>	31
a)	Substance active	31
b)	Excipients	32
2.	<i>Types de vaccins</i>	33
a)	Les vaccins vivants atténués	33
b)	Les vaccins inactivés	34
c)	Les vaccins à ARNm	35
3.	<i>Procédés de fabrication</i>	35
E.	CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES A LA VACCINATION	38
1.	<i>Contre-indications</i>	38
2.	<i>Effets indésirables</i>	39
F.	CALENDRIER VACCINAL FRANÇAIS	41
III.	CORONAVIRIDAE ET SARS-COV 2	43
A.	GENERALITES SUR LES CORONAVIRIDAE	43
1.	<i>Classification</i>	43
2.	<i>Structure</i>	44
3.	<i>Transmission</i>	46
4.	<i>Épidémiologie</i>	46
5.	<i>Clinique</i>	48
6.	<i>Diagnostic</i>	49
7.	<i>Traitement et prévention</i>	49
8.	<i>Variabilité des Coronavirus</i>	50
B.	SARS CoV 2	50
1.	<i>Taxonomie et caractères structuraux</i>	50
2.	<i>Caractéristiques génétiques et profil évolutif</i>	53
3.	<i>Épidémiologie et mode de transmission</i>	55
4.	<i>Cycle réplicatif</i>	57
5.	<i>Physiopathologie</i>	59
6.	<i>Aspects cliniques</i>	62
7.	<i>Prise en charge</i>	64
C.	CHRONOLOGIE DE LA PANDEMIE DE SARS-CoV 2	67
IV.	SARS-COV 2 ET VACCINATION	74
A.	VACCINS CONTRE LA COVID-19	74
1.	<i>Généralités</i>	74
a)	Les vaccins à vecteur viral	75
b)	Vaccins à ARNm	76
c)	Vaccins à protéines recombinantes	77
2.	<i>Efficacité</i>	80
3.	<i>Sécurité</i>	84
B.	POLITIQUE VACCINALE	89
V.	VACCINOSEPTICISME / HESITATION VACCINALE	92

A.	DEFINITION	92
B.	HISTORIQUE	94
C.	LA SITUATION EN FRANCE	98
D.	VACCINOSEPTICISME CONCERNANT LES VACCINS CONTRE SARS-CoV 2	101
VI.	DISCUSSION	105
VII.	CONCLUSION	112
VIII.	BIBLIOGRAPHIE	114
IX.	ANNEXES.....	131
A.	SCHÉMAS POSOLOGIQUES UTILISABLES EN PRIMO-VACCINATION OU EN RAPPEL POUR LA VACCINATION CONTRE SARS-CoV 2	
	1. <i>Notions générales</i>	131
	2. <i>Schémas posologiques recommandés chez l'adulte</i>	132
B.	COMPOSITION DES VACCINS ANTI-SARS-CoV 2 AUTORISÉS EN FRANCE	133
C.	DETERMINANTS ASSOCIÉS À L'HÉSITATION VACCINALE	136
X.	GLOSSAIRE	138
XI.	SERMENT DE GALIEN.....	142

Liste des abréviations

3CLpro : Chymotrypsin-like protease
ACE 2 : Angiotensin Converting Enzyme 2
ADE : Antibody-dependant Disease Enhancement
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
BCR : B-Cell Receptor
Covid-19 : CoronaVirus Disease (-19)
CRPVs : Centres Régionaux de Pharmaco-Vigilance
CTL : Cytotoxic T-Lymphocyte
DAMP : Danger Associated Molecular Patterns
Drees : Direction de la Recherche des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour les Personnes Âgées Dépendantes
ERGIC : Endoplasmic Reticulum Golgy Intermediate Compartment
HCoV : Human CoronaViruses (Coronavirus Humains)
ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MAMP : Microbe Associated Molecular Pattern
Mpro : Main protease
NK : Natural Killer (cellules / lymphocytes)
NSP : Non-Structural Proteins
NTD : N-Terminal Domain
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORFs : Open Reading Frames (= Cadres Ouverts de Lecture)
ORSAN (-REB) : ORganisation SANitaire (pour le Risque Épidémique et Biologique)
PLpro : Papain-like protease
PRR : Pattern Recognition Receptors
RBD : Receptor Binding Domain
RCP : Résumé Caractéristiques Produit

RISC : RNA Induced Silencing Complex
SAGE : Strategic Advisory Group of Experts on immunization
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
SOC : System Organ Class
TCR : T-Cell Receptor
Tfh : Lymphocytes T follicular-helpers
TGF : Transforming Growth Factor
Th1 : Lymphocytes T-helper 1
Th2 : Lymphocytes T-helper 2
Th17 : Lymphocytes T-helper 17
TMPRSS2 : TransMembrane PRoteaSe Serine 2
Treg : Lymphocytes T régulateurs
USLD : Unité de Soins de Longue Durée
VHB : Virus de l'Hépatite B

Liste des figures

Figure I.1 – Structure générale des organes lymphoïdes secondaires (1)

Figure I.2 – Les grandes étapes de la fabrication d'un vaccin (2)

Figure I.3 – Calendrier simplifié des vaccinations 2023 (3)

Figure II.1 – Les 4 genres de la sous-famille des Coronavirinae et leurs hôtes principaux (4)

Figure II.2 - Aperçu de la structure des Coronavirus Humains (HCoV) (4)

Figure II.3 – Représentation schématique du génome de SARS-CoV 2 (5)

Figure II.4 – Cycle répliatif de SARS-CoV 2 (6)

Figure II.5 – Différentes voies d'entrée de SARS-CoV 2 dans la cellule hôte (7)

Figure II.6 – Gestes barrières pour la prévention de l'infection par SARS-CoV 2 (8)

Figure II.7 – SARS-CoV 2 : De l'épidémie à la pandémie (9,10)

Figure II.8 – Périodes de prédominance des variants d'intérêt associés aux vagues épidémiques majeures (11–13)

Figure II.9 – Phases précoces de la gestion de la crise sanitaire en France (14,15)

Figure II.10 – Mesures d'atténuation pour limiter l'impact de SARS CoV 2 sur le territoire (15–20)

Figure III.1 – Mécanisme d'action des vaccins à vecteur viral (21)

Figure III.2 – Mécanisme d'action des vaccins à ARNm (22)

Figure III.3 – Grandes étapes de la vaccination contre la Covid-19 en France (11,15,23–34)

Figure IV.1 – Le continuum de l’hésitation vaccinale (35)

Figure IV.2 – Avis du 9 Mai 1948 édité par une mairie pour annoncer une séance de vaccination (36)

Figure V.1 – Nouveaux cas, décès et doses de vaccins administrées semaine après semaine de 2020 à 2022 (13)

Liste des tableaux

Tableau I.1 – Résumé des principales caractéristiques des réponses innée et adaptative dont l'association constitue la réponse immunitaire globale (1)

Tableau I-2 – Récapitulatif des principaux types et sous-types de vaccins selon la nature de l'immunogène et cibles notables associées (37,38)

Tableau I.3 – Exemples d'effets indésirables associés à la vaccination classés selon leur gravité et la nature du vaccin impliqué (39)

Tableau II.1 – Position de SARS-CoV 2 dans la classification ICTV (40,41)

Tableau III.1 - Vaccins contre la Covid-19 autorisés en France (42)

Tableau III.2 – Répartition par spécialité du nombre d'injections vaccinales réalisées au 21/07/2022 (43)

Tableau III.3 – Nombre de cas d'effets indésirables déclarés par spécialité et proportion de cas graves associés (43)

Tableau III.4 – Signaux d'effets indésirables associés aux vaccins contre SARS-CoV 2 confirmés par les enquêtes de pharmacovigilance (43)

Tableau III.5 – Répartition par SOC des effets indésirables graves des vaccins(43–48)

I. Introduction

L'apparition à la fin de l'année 2019 du nouveau coronavirus (SARS-CoV 2) dans la ville de Wuhan en Chine, puis sa diffusion pandémique, trois mois après la découverte du cas index, ont été à l'origine d'une crise sanitaire mondiale d'une ampleur inégalée au cours de notre ère moderne. Trois ans après (au 10 mars 2023), le bilan humain s'élève à plus de 675 millions de cas à travers le monde et un peu moins de 7 millions de décès. Ces trois années de pandémie ont par ailleurs été à l'origine d'importantes perturbations des activités économiques et sociales au sein de la société.

A la fin de l'année 2020, plusieurs vaccins avaient été développés et bénéficiaient d'une AMM conditionnelle dans le but de lutter contre cette nouvelle maladie infectieuse. Des campagnes vaccinales s'organisaient tout autour du globe au fur et à mesure que les doses étaient rendues disponibles, afin de protéger les populations de la Covid-19, la maladie causée par ce virus.

La lutte contre la propagation de SARS-CoV 2 a été à l'origine de nombreux changements, de multiples restrictions affectant la vie en société. Indépendamment de l'âge, le mode de vie de chacun s'est trouvé affecté à plus ou moins grande échelle. Dans un tel contexte où il existe une forte demande d'innovation thérapeutique, laquelle est présentée comme une nécessité pour échapper à la crise, il serait logique que le développement d'une méthode de prévention telle qu'un vaccin reçoive un accueil chaleureux se traduisant par un haut niveau d'adhésion. Pour autant, le déploiement de la vaccination anti-coronavirus a été compliqué par un phénomène déjà connu et prenant de plus en plus d'ampleur : il s'agit de l'hésitation vaccinale.

Au cours de ce travail, nous nous proposons d'effectuer une revue approfondie de la littérature au sujet de la vaccination en général, des vaccins anti-Covid-19 en particulier, de SARS-CoV 2 et du phénomène d'hésitation vaccinale dans le but de mettre en évidence les déterminants associés à l'apparition de ce phénomène dans le cadre des vaccins contre SARS-CoV 2 (en particulier dans le cas de la population française).

Nous nous proposons également de discuter la pertinence de ces déterminants en les confrontant aux différentes données produites par la communauté scientifique internationale depuis le début de la pandémie.

II. La vaccination

A. Rappels d'immunologie

Le système immunitaire se définit comme l'ensemble des cellules, tissus, organes et molécules impliqués dans la défense d'un organisme vivant contre les agents étrangers (essentiellement infectieux), mais également contre les agressions internes (processus **néoplasiques** par exemple) susceptibles de menacer son intégrité ou sa survie. La réaction coordonnée des composants du système immunitaire en réponse à une agression correspond à la réponse immunitaire, laquelle a pour rôle de prévenir ou endiguer les infections et d'empêcher la prolifération tumorale. (1)

La réponse immunitaire globale d'un organisme face à une agression repose sur l'association étroite de mécanismes innés et adaptatifs, différant selon un certain nombre de paramètres (Voir *Tableau I.1*).

D'un point de vue organisationnel, le système immunitaire présente d'une part :
des organes associés à la production et la maturation des cellules de l'immunité : on parlera d'organes lymphoïdes primaires ou centraux
et d'autre part :
des organes favorisant les contacts et coopérations cellulaires aboutissant à la réponse immunitaire adaptative, peuplés par les cellules produites par les organes lymphoïdes primaires : on parlera d'organes lymphoïdes secondaires ou périphériques. (1)

	Cinétique de mobilisation	Effecteurs	Induction de cellules mémoires	Persistance de la réponse	Spécificité de la réponse
Réponse Innée	Immédiate	Cellules phagocytaires, lytiques, Complément, Cytokines, ...	Non	Constitutive	Détection de signaux de dangers aspécifiques
Réponse Adaptative	Tardive (> 96 heures)	Lymphocytes, Anticorps, Cytokines, ...	Oui	Limitée à l'élimination de l'agresseur	Spécifique à l'agresseur

Tableau I.1 – Résumé des principales caractéristiques des réponses innée et adaptative dont l'association constitue la réponse immunitaire globale (1)

Les organes lymphoïdes primaires sont la moelle osseuse et le thymus. La moelle osseuse assure l'**hématopoïèse**, le processus par lequel sont renouvelées les cellules sanguines et les principaux acteurs cellulaires du système immunitaire (polynucléaires et lymphocytes). Le thymus est le lieu de la maturation et de la sélection des lymphocytes T. Les lymphocytes B se développeront quant à eux dans la moelle hématopoïétique. Pour ces deux lignées, la maturation va comprendre une phase d'éducation au cours de laquelle les lymphocytes acquièrent des récepteurs de reconnaissance leur permettant une interaction spécifique avec un antigène donné (TCR pour les lymphocytes T et BCR pour les lymphocytes B) et une phase de sélection (en plusieurs étapes) permettant l'élimination des lymphocytes non fonctionnels ou reconnaissant les antigènes du soi avec trop d'affinité (on parlera de lymphocytes auto-réactifs concernant ce dernier cas de figure). Après avoir achevé leur maturation, les lymphocytes quittent leurs organes lymphoïdes centraux respectifs pour rejoindre les organes lymphoïdes périphériques tandis que les différentes cellules phagocytaires vont se répartir entre compartiments sanguin et tissulaire. (1)

Les organes lymphoïdes secondaires se divisent globalement en deux catégories : les organes systémiques (pulpe blanche de la rate et ganglions lymphatiques) et les organes muqueux.

La rate assure la surveillance immunitaire des antigènes véhiculés par le sang. Les ganglions lymphatiques sont nombreux (entre 500 et 1000 chez l'Homme) et dispersés dans tout l'organisme afin de réaliser la surveillance des différents territoires. A cette fin, ils réalisent le drainage de la lymphe émanant du liquide interstitiel qui baigne l'ensemble des tissus. (1)

Les organes lymphoïdes secondaires muqueux correspondent au MALT (Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses). Ce sont des entités diverses et variées qui représentent 80 % de la masse du tissu lymphoïde présent dans l'organisme. Il s'agit de tissus diffus ou de structures bien individualisées (amygdales, appendice vermiforme, ...) assurant une protection contre les antigènes pénétrant au niveau des épithéliums muqueux.

Malgré leurs différences structurales, les organes lymphoïdes secondaires partagent une même fonction : il s'agit de lieux de rencontre entre antigènes et cellules de l'immunité adaptative. Ils peuvent également distribuer les effecteurs de l'immunité adaptative aux tissus périphériques lorsque ceux-ci sont le siège d'une agression.

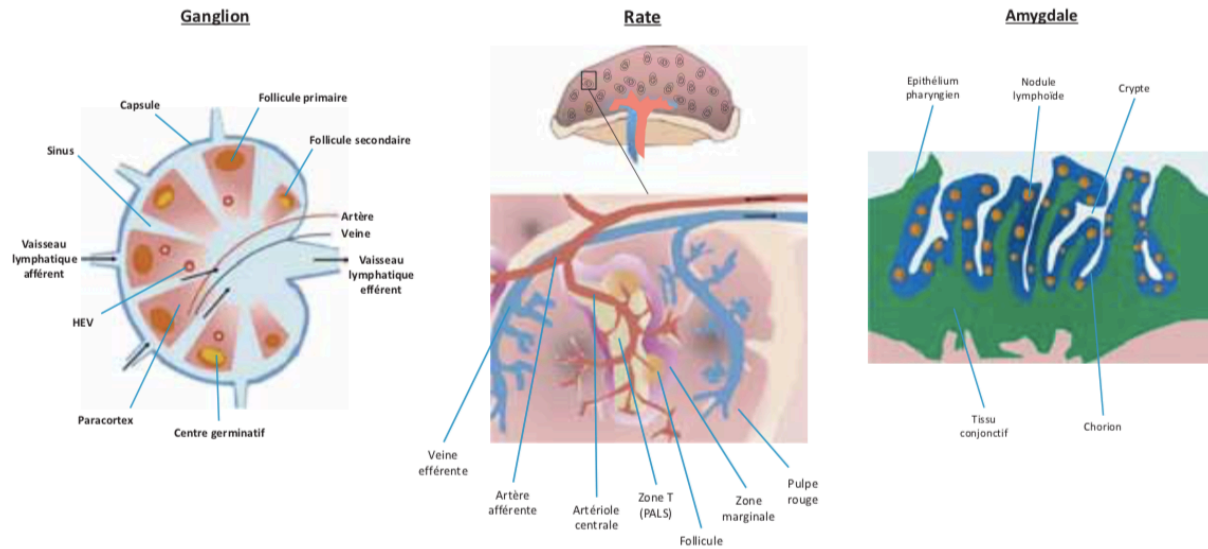


Figure 1.1 – Structure générale des organes lymphoïdes secondaires (1)

Outre les organes lymphoïdes, il est à noter que l'architecture de la très large majorité des tissus de l'organisme intègre des cellules jouant le rôle de sentinelles pour le système immunitaire.

Bien qu'elle ne représente qu'une partie de la réponse immunitaire globale, la réponse immunitaire innée est le pilier sur lequel repose la fonction immunitaire de l'organisme. Il s'agit d'une réponse rapide, d'expression constitutive, mise en place d'abord localement au niveau de l'agression. Contrairement à la réponse adaptative, la réponse innée ne cible pas un antigène précis, elle est induite par la reconnaissance de signaux de dangers génériques d'origine exogène ou endogène (**DAMPs**). Les contacts répétés avec un même antigène n'entraînent pas de variation de cette réponse ; Il n'y a pas de mémoire immunitaire associée. Ses objectifs sont la détection et l'élimination des pathogènes, la mise en place de l'immunité adaptative et la réparation tissulaire.

Pour assurer ces fonctions, l'immunité innée associe des acteurs cellulaires (cellules phagocytaires, mastocytes, ...) et humoraux (complément, cytokines). Les cytokines ont un rôle primordial dans le recrutement et l'activation des acteurs cellulaires, l'initiation, le maintien et la régulation des processus inflammatoires, voire dans l'élimination des pathogènes.

La réponse immunitaire innée, en cas d'agression d'origine exogène ou endogène, se traduit par un processus appelé réaction inflammatoire. Celle-ci se manifeste cliniquement au travers de 4 signes cardinaux : rougeur, chaleur, douleur et œdème. Ces signes sont la conséquence de modifications initiées dès la détection de signaux de danger (MAMP / DAMP) par les récepteurs (PRR) de certaines cellules de localisation tissulaire jouant le rôle de sentinelles et par certains constituants humoraux (système du complément). La réaction inflammatoire permet le recrutement (**chimiotactisme**) de cellules capables d'activer la réponse adaptative et/ou de détruire le/les pathogène(s) responsable(s).

Lorsque l'agresseur a été éliminé, les signaux émis et traités par les cellules de l'immunité innée recrutées au niveau du foyer inflammatoire et qui servaient jusqu'alors à promouvoir et entretenir l'état inflammatoire vont exercer un rétrocontrôle négatif afin d'éviter une persistance délétère de cet état. En effet, les mécanismes défensifs mis en œuvre par les effecteurs de l'immunité innée peuvent également entraîner une destruction des tissus sains environnants, d'où la nécessité à la fois d'éviter l'emballement de la réaction inflammatoire et de stimuler la réparation tissulaire une fois les agresseurs éliminés. Les macrophages jouent un rôle important lors de cette phase résolutive.

Une autre fonction essentielle de la réponse immunitaire innée consiste en l'initiation des réponses immunitaires adaptatives via la présentation d'antigènes aux lymphocytes T. Cette tâche incombe aux cellules dites présentatrices d'antigènes (CPA). Les lymphocytes T ne pouvant reconnaître les antigènes natifs, ceux-ci sont apprêtés par les CPA (dégradés et fixés à une molécule du CMH). Sous la forme d'épitopes séquentiels présentés par une CPA, les antigènes pourront avoir avec les lymphocytes T des interactions permettant leur activation. Les cellules présentatrices d'antigène professionnelles sont les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B mais la quasi-totalité des cellules nucléées sont susceptibles de stimuler les lymphocytes T lorsque leur CMH présente des peptides traduisant une infection virale ou une altération du soi (processus néoplasiques).

L'immunité adaptative consiste en une réponse plus tardive, transitoire (car limitée dans le temps à l'élimination de l'agresseur), de médiation cellulaire et / ou humorale, dirigée contre un déterminant antigénique donné et dont le déclenchement repose le plus souvent sur une coopération avec certains effecteurs de l'immunité innée. Elle implique une reconnaissance spécifique de l'agresseur grâce aux lymphocytes T et B, ceux-ci permettant

d'aboutir, après des étapes successives de prolifération et de différenciation, à différents effecteurs dont la nature sera dépendante de la signalisation cellulaire dans le microenvironnement lymphocytaire lors de la présentation.

L'objectif premier de la réponse immunitaire adaptative est l'élimination des agresseurs persistant malgré la réponse immunitaire innée. Cette réponse a également un rôle important dans l'éducation du système immunitaire de par sa capacité à induire une mémoire immunitaire.

Comme dans le cas de l'immunité innée, l'immunité adaptative va reposer à la fois sur des effecteurs cellulaires et humoraux.

Les lymphocytes T activés peuvent aboutir à des cellules ayant une activité lytique (CTL) dans le cas d'infections virales ou de processus néoplasiques, ou se transformer en cellules auxiliaires productrices de cytokines impliquées dans le recrutement et l'activation d'effecteurs de l'immunité innée ou adaptative et dans la régulation des réponses immunitaires.

La composante humorale de la réponse immunitaire adaptative implique les cytokines évoquées précédemment qui guident les différentes étapes du développement des cellules effectrices ; Elle implique également les anticorps, effecteurs humoraux de l'immunité spécifique. Ils sont produits par les plasmocytes, cellules dérivées des lymphocytes B activés. Les anticorps sont des glycoprotéines dotées de nombreuses propriétés biologiques. Dans l'immunité antivirale, ils agissent en désorganisant la structure des particules virales et en bloquant les récepteurs impliqués dans l'interaction virus/hôte. En marge de ces fonctions liées à leur **paratope**, les anticorps peuvent également assister les effecteurs de l'immunité innée et renforcer leur action en jouant le rôle d'**opsonines**. La persistance des anticorps varie selon le tissu considéré et la classe considérée de quelques jours à quelques semaines.

Certaines maladies infectieuses ne se produiront qu'une seule fois au cours de la vie d'un individu, en dépit de sa perpétuelle réexposition à l'agent causal. La réponse immunitaire adaptative primaire au cours de la primo infection va entraîner de la part des rares lymphocytes T et B spécifiques de cet agent une activation, se manifestant en premier lieu par leur prolifération et, dans un second temps, par leur différenciation en cellules

effectrices. Cependant, lors de cette étape de différenciation, une partie des cellules aura un autre devenir : celui de cellules mémoires. Le concept de vaccination dans la prévention des maladies infectieuses est basé sur cette propriété de mémoire immunitaire.

La réponse adaptative lors de la primo-infection présente un certain nombre de contraintes :

- Un nombre très limité de cellules capables de reconnaître l'antigène, parfois avec une affinité moyenne ;
- Une activation exigeant de nombreux signaux de co-stimulation ;
- Une latence avant l'apparition des fonctions effectrices.

Les réponses secondaires liées aux cellules mémoire sont, elles, plus rapides, plus intenses et plus efficaces.

B. Définitions et notions clés

1. Médicament

L'article L5111-1 du Code de la Santé Publique définit le médicament comme suit :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». (49)

2. Vaccin / Vaccination

Selon l'Académie Nationale de Médecine, un vaccin est une « préparation antigénique immunogène, utilisée dans la prévention ou le traitement de maladies infectieuses qui mettent en jeu le système immunitaire ». (50)

D'après cette définition, les vaccins ont un statut de médicament au regard de la Loi. Une autre notion apparaît : leur possible utilisation dans un cadre soit prophylactique, soit curatif. Seuls les vaccins destinés à des fins de prévention seront évoqués ici.

« La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes. » (1)

« La vaccination est un acte de prévention ayant pour objectif de permettre à l'individu vacciné d'acquérir une protection spécifique (réponse immunitaire humorale et / ou cellulaire) contre un agent infectieux avant toute exposition à celui-ci. Il s'agit donc d'une immunoprophylaxie active, induisant une protection différée et durable. » (39)

Les deux définitions précédentes, données respectivement par l'Association des Collèges des enseignants d'Immunologie des universités de langue française (ASSIM) et par le Collège Universitaire des Enseignants de Santé Publique (CUESP) se recoupent et se complètent nous permettant ainsi de dégager un certain nombre d'objectifs et de dresser un cahier des charges pesant sur les vaccins.

La vaccination vise à protéger un individu ou une population de l'infection causée par certains agents infectieux. Le caractère préventif de cette approche a son importance car il s'inscrit pleinement dans l'objectif de mise en place d'une politique de promotion de la santé incluant la prévention énoncé par l'axe 1 de la Stratégie Nationale de Santé (2018-2022) (51). Lorsque c'est possible, agir en amont de la survenue d'un épisode infectieux, qu'il soit individuel ou collectif, permet non seulement d'éviter ou limiter les dommages directement imputables à la pathologie sur le plan humain, mais également d'avoir un impact sur l'économie de la santé (réduction des hospitalisations, des coûts liés aux soins remboursables, des indemnités liées à la prise en charge de séquelles, ...).

La protection individuelle est obtenue par la stimulation de l'immunité d'une personne donnée à l'aide d'un vaccin. Elle fait appel aux mécanismes de l'immunité adaptative car elle est dirigée contre un agent infectieux spécifique. Le caractère durable de la protection octroyée est lié à l'induction d'une mémoire immunitaire, permettant une réponse plus rapide et plus efficace en cas d'exposition ultérieure avec l'agent infectieux.

Outre la protection individuelle évoquée précédemment, la vaccination permet, dans certaines conditions, d'instaurer une protection à l'échelle d'une population entière, même si celle-ci comprend des individus non vaccinés (en cas de contre-indication par exemple). En effet, la transmission d'une pathologie au sein d'une collectivité se trouve limitée quand celle-ci intègre des membres vaccinés, chez qui la multiplication de l'agent pathogène et donc sa transmissibilité se trouvent diminuées. La couverture vaccinale nécessaire pour contenir la diffusion d'un agent infectieux au sein d'une population donnée dans un contexte épidémique peut être déterminée à partir du taux de transmission de la pathologie d'un individu à l'autre. Il faut toutefois noter que l'obtention d'une protection collective est relative selon le vaccin considéré, du fait des caractéristiques de l'agent infectieux lui-même. Ce phénomène de protection collective, aussi appelé immunité de groupe, se manifeste pour des infections à transmission interhumaine.

On peut espérer l'éradication d'un agent pathogène si celui-ci ne dispose pas de réservoirs (infection limitée à l'homme), possède peu de souches microbiennes différentes, a des propriétés antigéniques constantes et ne donne pas d'infections persistantes. (1,39)

C. Repères historiques

C'est à la fin du XVIII^e siècle qu'Edward Jenner, médecin de campagne anglais, publie ses travaux portant sur la transmission intentionnelle de la vaccine, une maladie bénigne des vaches, au petit James Phipps avant de lui inoculer la variole quelques mois plus tard, laquelle sévissait à l'époque sous forme d'épidémies potentiellement meurtrières. Il avait en effet observé que les trayeuses qui avaient été contaminées par la vaccine via leur bétail ne développaient jamais la variole. Il constata ainsi que malgré l'inoculation directe du virus, l'enfant ne contractait pas la maladie. C'est pourquoi cette méthode fut baptisée vaccination. (36,52)

Pour autant, les principes immunologiques sous-tendant cette pratique avaient été observés en de multiples occasions et par des civilisations diverses depuis l'antiquité, bien qu'ils n'aient alors été relatés que sous forme de constatations empiriques. On citera l'exemple de Thucydide, en 430 avant Jésus Christ, qui avait constaté dans le cas de la « Peste d'Athènes » que seules les personnes ayant déjà survécu à l'infection étaient aptes à s'occuper des malades.

Au cours des siècles qui suivirent, différents médecins, scientifiques et philosophes firent des observations similaires d'une certaine forme d'immunité, d'une protection des survivants contre les récurrences. Autour du XVII^e siècle, une technique finit par se développer et se répandre selon diverses modalités en Orient puis en Occident : la variolisation. Qu'il s'agisse de l'exposition volontaire d'enfants avec des personnes atteintes de formes bénignes de la maladie, d'inoculation cutanée par scarifications de lymphes de pustules appartenant à des personnes malades ou encore de l'inhalation de croûtes de pustules réduites en poudre, toutes ces méthodes visaient à prévenir la survenue des formes graves de la variole et jetaient les bases de ce que deviendrait plus tard la vaccination : l'exposition préventive d'un individu avec une forme peu pathogène d'un agent infectieux en vue de le protéger contre les formes plus sévères.

Il est à noter toutefois que ces pratiques, au-delà de leur efficacité variable et de leur sécurité discutable, ne concernaient à l'époque qu'un milieu privilégié et leur impact en termes de santé publique fut donc faible. En effet, la variolisation, sous la forme de scarifications réalisées selon la pratique ottomane, fut introduite en Europe en 1721 par Lady Montagu, femme de l'ambassadeur anglais à Constantinople. Après qu'elle s'en fut retournée à Londres, elle fit inoculer sa fille de 3 ans en présence de plusieurs médecins. Il s'agissait là de la première inoculation officielle en Angleterre et elle eut un grand retentissement au sein de la haute société anglaise, conduisant peu après à la variolisation des princesses royales.

Néanmoins, la pratique était sujette à controverse car en plus de s'attirer l'hostilité du clergé, elle ne faisait pas non plus l'unanimité auprès des médecins. (36,52)

Environ un siècle après les expériences de Jenner, la connaissance scientifique s'était enrichie de la théorie germinale des maladies infectieuses selon laquelle toute maladie infectieuse est causée par un microbe en particulier, visible au microscope et cultivable sur un milieu approprié.

Pasteur supposa qu'il était possible de créer une forme atténuée de chaque microbe, capable de provoquer une immunisation contre les versions plus virulentes. Il entreprit de tester sa théorie sur diverses zoonoses (choléra des poules, charbon, ...) avant de travailler sur la rage, une pathologie touchant à la fois l'animal et l'homme. Ses travaux furent couronnés

de succès, notamment lorsqu'il sauva le petit Joseph Meister de la rage par vaccination post-exposition en lui injectant des broyats de moelles épinières de lapins contaminés par la rage. Les moelles avaient été traitées de sorte à subir une longue dessiccation, tuant ainsi le virus responsable de l'infection. Si Jenner avait exploité un siècle plus tôt les propriétés d'immunisation croisée de la vaccine pour induire une protection contre la variole, Pasteur venait inconsciemment de donner naissance aux vaccins tués / inactivés. (36,52)

Vers la fin du XIXe siècle, des travaux montrent que le caractère pathogène de certaines infections bactériennes (diphtérie et tétanos) est dû non pas à la pullulation microbienne mais à la production de puissantes toxines sécrétées. Par la suite, des chercheurs allemands vont mener des travaux à l'origine de la sérothérapie : ils découvrent en effet que l'injection de faibles doses de toxines à des animaux leur permettait de développer une immunité, laquelle serait transmissible à d'autres animaux, avec un caractère transitoire chez ces derniers cependant. Gaston Ramon, un vétérinaire en charge de la production des anticorps antitoxines à l'institut Pasteur, parvint à produire dans les années 1920 des anatoxines ayant une activité immunogène mais pas d'activité toxique, grâce à l'action de la chaleur et du formol. L'anatoxine diphtérique puis l'anatoxine tétanique, allaient devenir les substances actives des vaccins correspondants. Elles furent d'ailleurs associées pour devenir le premier vaccin combiné de l'histoire. Ramon fut aussi à l'origine de la notion d'adjuvants car il montra que l'adjonction de substances diverses augmentant la réaction inflammatoire au point d'injection était profitable à l'efficacité vaccinale. C'est en 1926 que des chercheurs britanniques et allemands introduisent l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant, plus efficace que les composés glucidiques utilisés jusqu'ici et encore utilisés de nos jours. (36,52)

En 1921, Albert Calmette et Camille Guérin administrent pour la première fois le BCG (Bilié Calmette et Guérin) après 13 ans d'efforts pour produire une version atténuée de l'agent de la tuberculose. Ils combinèrent l'approche Jennérienne en utilisant *Mycobacterium bovis*, agent de la tuberculose bovine (un pathogène d'une autre espèce donc) avec la méthode Pasteurienne d'atténuation, en réalisant 231 passages successifs dans un milieu de culture à base notamment de bile de bœuf. (36,52)

Les grandes bases de la vaccination ayant été posées, c'est autour des années 1970-1980 qu'une nouvelle étape voit le jour dans le développement des techniques vaccinales avec les apports du génie génétique. Le vaccin contre l'hépatite B est produit grâce à la technologie

de l'ADN recombinant où un gène du virus est introduit dans des cellules de levures ou de hamster pour produire l'antigène vaccinal. (36,52)

En 2006, la vaccination se découvre également une action dans la prévention de certains cancers : il s'agit des cancers du col de l'utérus, dont certains virus (les papillomavirus humains ou HPV) sont en très grande partie responsables. En effet, plus de 70 % des cas de cancers invasifs du col utérin sont liés à une infection persistante par un HPV oncogène. (52,53)

D. Fabrication des vaccins

1. Composition des vaccins

Les vaccins sont des médicaments. Ainsi, leur composition suit le schéma classique selon lequel l'ensemble correspond à un ou des principes actifs associés à un ou des excipients.

a) Substance active

La substance active d'un vaccin est un immunogène. L'immunogénicité désigne la capacité d'un antigène donné à induire une réponse immunitaire. Cette caractéristique est influencée par de nombreux facteurs tels que :

- La taille (gros > petit) ;
- La dose (ne doit être ni trop élevée, ni trop faible) ;
- La complexité moléculaire (protéines > glucides > lipides) ;
- La voie d'administration (on obtient une meilleure immunisation en cas d'administration sous-cutanée que par voie intraveineuse ou par ingestion) ;
- La forme (Particules > Antigènes solubles) ;
- La différence par rapport au soi (plus l'antigène se distingue du soi de l'hôte, meilleure est l'immunogénicité) ;
- La fréquence d'administration ;
- La capacité d'interaction avec le CMH de l'hôte ;
- Le statut immunitaire de l'hôte ;
- La présence d'adjuvant.

b) Excipients

Les excipients qui entrent dans la composition d'un vaccin vont avoir différentes fonctions. Ils comprennent :

-Les adjuvants : ce sont des excipients ayant une importance majeure : ils agissent en augmentant l'immunogénicité de la substance active de par leur action sur le mode de diffusion de l'antigène (ralentissent le relargage) ou sur l'immunité innée (action activatrice sur les cellules dendritiques). Ils sont indispensables à l'efficacité de très nombreux vaccins et permettent de réduire la quantité de substance active à administrer par dose et le nombre de doses à administrer, tout en augmentant l'efficacité des réponses immunitaires). Ils peuvent être de natures très diverses (mycobactéries tuées, composés huileux, ou plus récemment, agonistes des TLR, ...), bien que les plus utilisés depuis les années 1920 soient les sels d'aluminium.

-Les stabilisants : Il s'agit de molécules de natures variées (albumine, lactose, sorbitol, ...) permettant le maintien de la qualité du principe actif en empêchant son altération pendant toute sa durée de conservation.

-Les conservateurs : Ils comprennent divers agents (formaldéhyde, phénol, ...) destinés à maintenir la qualité biologique des vaccins et tout particulièrement leur asepsie.

-Résidus : Les vaccins comportent dans leur composition des résidus divers (traces du milieu de culture ayant permis la production de l'antigène vaccinal par exemple) dont la présence n'est pas intentionnelle (indésirable), liée aux processus de fabrication et aux limites des procédés de purification.

-Les tampons : Ces composants (carbonate de sodium, tampons phosphatés, ...) vont avoir un rôle sur la stabilité d'ensemble en permettant d'éviter les variations de pH.

-Le solvant : Il servira de véhicule lors de l'administration du produit fini (eau pour préparations injectables, sérum physiologique). Toutefois, pour certains vaccins conservés sous forme lyophilisée afin d'améliorer leur stabilité, la reconstitution sera à effectuer extemporanément. (1,2,54-56)

2. Types de vaccins

Il existe deux grands types de vaccins, eux-mêmes se déclinant en plusieurs sous-types. Il s'agit des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés (*Tableau I.2*).

Vaccins vivants atténués	Vaccins inactivés			Vaccins à ARNm (COVID-19)	
	Entier tué	Sous-Unitaire	Recombinant	Vecteur viral	Vecteur lipidique
<i>BCG</i>					
<i>Rotavirus</i>	<i>Grippe</i> <i>Hépatite A</i>	<i>Diphtérie</i> <i>Coqueluche</i> <i>Méningocoques</i>	<i>Hépatite B</i>	<i>Vaxzevria®</i> <i>Jcovden®</i>	<i>Comirnaty®</i> <i>Spikevax®</i>

Tableau I-2 – Récapitulatif des principaux types et sous-types de vaccins selon la nature de l'immunogène et cibles notables associées (37,38)

a) Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont composés de virus ou bactéries vivants dont la pathogénicité a été fortement réduite grâce à divers procédés tels qu'une mise en culture répétée de la souche sauvage ou encore, par réassortiment génique (exemple du vaccin contre le rotavirus où des protéines de surface de la variété humaine du virus sont insérées dans la forme bovine, laquelle est naturellement atténuée pour l'humain). Les vaccins vivants ont une excellente immunogénicité, à la fois humorale et cellulaire et aussi proche que possible de l'immunité générée par le pathogène naturel, engendrant une protection durable, ne nécessitant pas l'administration d'adjuvants et un moindre nombre de rappels. Toutefois, ce sont aussi les vaccins pour lesquels les risques sont les plus conséquents. S'il est admis que ce type de vaccins peut engendrer une infection vaccinale généralement bénigne, il existe des cas exceptionnels d'accidents vaccinaux dans lesquels une telle infection peut prendre une forme bien plus sévère de par son aptitude à disséminer ou du fait d'un retour à la virulence. Parmi ces vaccins, l'un des plus emblématique est sans doute le vaccin antituberculeux : le Bacille de Calmettes et Guérin (BCG). (1,37,39,57–59)

b) Les vaccins inactivés

Les vaccins inactivés (ou tués selon les auteurs) constituent en réalité une famille composée de différents groupes. Par ordre d'immunogénicité décroissante, on peut distinguer : les vaccins à germes entiers, les vaccins sous-unitaires (anatoxines, fractions protéiques, polysides, vaccins conjugués) et les vaccins recombinants.

Les vaccins inactivés à germes entiers sont basés sur l'utilisation des souches vaccinales dans leur totalité, qu'elles soient d'origine bactérienne ou virale, inactivées par un procédé chimique (formol) ou physique (chaleur), les rendant ainsi non infectieuses.

Les vaccins sous-unitaires sont des vaccins inactivés, incapables de réplication, n'utilisant que des éléments fragmentés du germe. Par exemple, dans le cas de la diphtérie où le but de la vaccination est d'induire une mémoire immunitaire contre la toxine diphtérique, seule cette dernière, modifiée sous forme d'anatoxine inoffensive, constitue l'immunogène. Pour une partie des vaccins anti-méningococciques, l'immunogène correspond aux antigènes d'enveloppe de nature polysidique (associés dans la nature aux méningocoques de sérogroupes C -les plus fréquemment responsables d'infections en France- A, Y et W) conjugués avec un porteur protéique afin d'en augmenter l'efficacité. Les vaccins sous-unitaires à fraction protéique peuvent être obtenus par fragmentation des germes inactivés (exemple de certains vaccins contre la grippe saisonnière), les fragments jouant ainsi le rôle d'immunogènes (ils comprennent par exemple les antigènes de surface du germe, ceux-ci permettant l'induction d'une immunité protectrice).

Les vaccins recombinants reposent sur l'utilisation de techniques de génie génétique afin de produire les antigènes vaccinaux (exemple du vaccin contre l'hépatite B pour lequel les antigènes sont produits par l'expression chez *Saccharomyces cerevisiae* d'un ADN recombinant).

Globalement, les vaccins inactivés sont plus sûrs que les vaccins vivants atténués, mais leur immunogénicité est en règle générale inférieure. C'est pourquoi ces vaccins nécessiteront davantage l'usage d'adjuvants ainsi que des rappels plus nombreux / fréquents. (1,37,39,60–62)

c) Les vaccins à ARNm

Dans le cadre de la prévention de la Covid-19, un nouveau type de vaccins a été mis au point et très largement utilisé : il s'agit des vaccins utilisant l'ARNm. Leur mécanisme d'action les rapproche des vaccins sous-unitaires dans le sens où l'immunogène utilisé consiste en un fragment d'ARNm viral correspondant à une protéine nécessaire à la réplication du virus. Après administration au patient, l'ARNm vaccinal est traduit par la machinerie cellulaire de l'hôte et la protéine virale issue de cette traduction est présentée au système immunitaire, conduisant à sa stimulation. L'ARNm vaccinal peut être administré soit en employant un vecteur viral vivant non répliatif, soit au moyen de nanoparticules lipidiques.

La technologie ARNm permet la production rapide de vaccins efficaces, toutefois, la persistance de la réponse immunitaire induite est limitée, nécessitant des rappels fréquents (leur rapport aux adjuvants pouvant être décrit comme un équilibre fragile). De plus, d'importantes contraintes logistiques sont associées à la stabilité, au stockage et au transport de ces vaccins. (63)

Le type de vaccin utilisé (nature de l'antigène, caractère vivant ou inactif), la voie d'administration choisie, de même que le site d'injection constituent un ensemble non exhaustif de facteurs conditionnant les caractéristiques de la réponse immunitaire induite. Un même antigène administré à des sites différents mobilisera diverses populations de cellules présentatrices d'antigènes, orientant la tendance de la réponse tantôt en faveur de l'immunité cellulaire, tantôt en faveur de l'immunité humorale. (1)

3. Procédés de fabrication

La fabrication des vaccins est un processus long et complexe (en moyenne entre 12 et 36 mois, les vaccins combinés destinés à l'usage pédiatrique pouvant toutefois nécessiter des délais plus grands encore). Elle doit satisfaire de nombreuses exigences portant sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit fini, tout en étant soumise à diverses contraintes biologiques ou logistiques (par exemple, le fait de devoir produire un médicament stérile sans pouvoir recourir aux procédés de stérilisation portant sur le récipient final au risque de dégrader le principe actif). Globalement, indépendamment du type de vaccin (vivant atténué,

inactif entier, recombinant, ...), la fabrication se décompose en deux grandes phases que sont la fabrication biologique / biochimique d'une part et la fabrication pharmaceutique (Voir figure I.2).

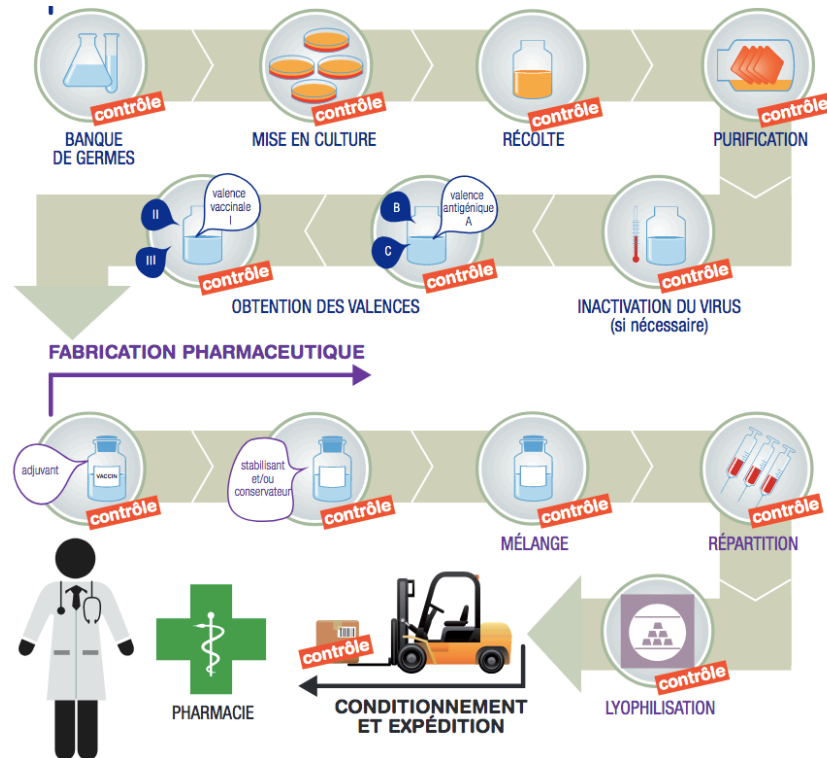


Figure I.2 – Les grandes étapes de la fabrication d'un vaccin (2)

La fabrication biologique permet la production de lots d'antigènes vaccinaux (la substance active du vaccin). Les détails concernant cette fabrication sont variables selon le type de vaccin considéré (le processus de fabrication ne sera pas le même selon que l'on utilise un vaccin vivant atténué ou un vaccin sous unitaire par exemple). La majeure partie de la production de l'immunogène est réalisée en milieu stérile pour éviter toute contamination.

Néanmoins, tout commence par la constitution d'une banque de germes. Celle-ci se compose des bactéries et virus (ainsi que des lignées cellulaires servant, le cas échéant, de milieu de culture) à partir desquels seront produits les antigènes vaccinaux. Les caractéristiques des germes et cellules composant la banque doivent être connues et maîtrisées dans une optique de qualité et de reproductibilité (micro-organismes bien caractérisés, ne portant pas de mutation, et dont les propriétés doivent rester constantes).

Une fois la banque de germes constituée, on réalise une mise en culture et une amplification des germes d'intérêt. Les milieux utilisés seront différents selon que l'on cultive des bactéries ou des virus mais dans les deux cas, les paramètres de culture doivent être maîtrisés, notamment en ce qui concerne la stérilité du milieu et les conditions physico-chimiques.

Les étapes de récolte, de concentration et de purification permettent de récupérer les antigènes produits et d'éliminer les autres constituants provenant soit des germes produits, soit des milieux de culture. Les procédés utilisés sont basés sur les propriétés physico-chimiques des antigènes à récolter (chromatographie, centrifugation, filtration, ...) mais ne peuvent jamais être complets, d'où la présence de résidus dans le produit fini, ayant un rôle dans la tolérance.

Si nécessaire, une phase d'inactivation chimique ou thermique des germes produits permettra de leur ôter leur caractère pathogène tout en conservant leur immunogénicité.

Suite à ces étapes, on obtient les valences antigéniques qui constituent le principe actif du produit fini. Ces valences antigéniques peuvent être associées entre elles dans le cas des vaccins combinés pour donner des valences vaccinales.

La fabrication pharmaceutique correspond aux différentes étapes permettant l'obtention du produit fini à partir des valences produites pendant la fabrication biologique. La formulation est l'étape pendant laquelle les divers composants sont mélangés (ajout des conservateurs, stabilisants, adjuvants, combinaison des valences antigéniques ...). Le remplissage permet l'obtention de doses de produit fini stérile grâce à une répartition aseptique dans des récipients pré-stérilisés. Enfin, une étape de lyophilisation peut être requise afin d'extraire l'eau présente dans certaines préparations, leur conférant une meilleure stabilité et une meilleure conservation. Ces trois étapes de formulation, de remplissage et de lyophilisation sont les plus délicates du processus de fabrication en termes de conservation de la stérilité. Suit une étape de conditionnement pendant laquelle le vaccin est étiqueté et emballé sous forme de lots.

La production des vaccins comprend une très importante phase de contrôle de la qualité, effectuée en parallèle de chaque étape des processus de fabrication biologique et pharmaceutique, si bien que 70 % du temps de production d'un vaccin est consacré à la conduite de ces contrôles, malgré un effectif dédié conséquent (une personne sur quatre voire une personne sur deux). Les contrôles qualité intéressent tant le produit en développement que le produit fini et permettent de vérifier des paramètres tels que l'identité du produit (nature de l'antigène), sa stabilité ou sa pureté, son innocuité, son activité ou encore l'efficacité des procédés d'inactivation utilisés (liste non exhaustive). Il faut noter qu'en plus de la libération interne des lots de produit fini liée à l'ensemble des contrôles de qualité effectués par l'industriel au cours de la production, les vaccins sont nécessairement soumis, pour chaque lot, à un processus de libération de lot par une autorité nationale (l'ANSM en France). Ce processus, harmonisé à l'échelle européenne, se traduit par un examen sur dossier (comportant une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant) et des contrôles en laboratoires en matière d'identité, d'efficacité et de sécurité des lots de vaccin. Au terme de ce travail, les lots examinés peuvent être mis sur le marché et circuler librement dans l'espace européen. (2,55,64–66).

E. Contre-indications et effets indésirables à la vaccination

1. Contre-indications

La vaccination est une procédure pour laquelle les contre-indications sont très rares. Certaines sont transitoires comme un état infectieux aigu suspecté (fièvre) ou avéré. D'autres sont définitives. Celles-ci peuvent être liées au type de vaccin ou à un état constitutif / passager du receveur : les vaccins vivants atténués sont par principe contre-indiqués chez les sujets immunodéprimés (contre-indication relative toutefois) et les femmes enceintes du fait du risque de maladie infectieuse vaccinale. Pour tout type de vaccin, une allergie grave à l'un de ses composants entraîne une contre-indication définitive à son utilisation. Pour les vaccins antigrippaux par exemple, une allergie grave à l'œuf constitue une contre-indication du fait que la production de ces vaccins implique une culture sur des œufs de poules persistant à l'état de traces dans le produit fini. (39,67)

2. Effets indésirables

La vaccination est une technique pouvant fréquemment s'accompagner de réactions bénignes, mais le risque encouru est globalement très acceptable comparé au risque d'infection grave en cas de non-vaccination. Elle peut toutefois occasionner, dans de rares cas, de graves accidents. Le type de vaccin employé va conditionner pour partie la cinétique et la typologie des effets indésirables attendus. Ainsi, les vaccins vivants vont-ils avoir tendance à provoquer des complications de nature infectieuse et de cinétique retardée, par opposition aux vaccins inertes, provoquant des réactions plutôt immédiates ou précoces. (39,68)

Les effets indésirables les plus fréquents consistent en une douleur et/ou une rougeur localisé(es) au point d'injection, ou des signes plus généraux tels qu'asthénie, fièvre ou courbatures. Ces réactions sont d'apparition rapide et majoritairement le fait des vaccins inactivés. Les vaccins vivants en revanche, peuvent entraîner une maladie infectieuse vaccinale survenant de façon retardée, liée à la dissémination de la souche vaccinale après inoculation.

Cette dernière pathologie s'exprimera de façons diverses selon les souches considérées, mais elle peut être létale chez un sujet immunodéprimé. Cependant, tout vaccin est susceptible d'entraîner une réaction anaphylactique dans les minutes suivant l'injection, bien que la survenue d'un tel effet soit rarissime. Le tableau I.3 présente quelques exemples des effets indésirables les plus courants associés à la vaccination en général ou à certains vaccins en particulier. (39,68)

Comme pour tout médicament, l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des vaccins est subordonnée à la réalisation d'essais précliniques et cliniques, destinés à évaluer leur sécurité d'emploi et leur efficacité. Néanmoins, bien que ces essais soient conduits sur un panel de sujets bien plus riche que pour la plupart des autres médicaments (en général 5000 à 10 000), ils demeurent trop limités dans leur représentativité de la population ou dans la durée du suivi pour une évaluation précise du rapport bénéfice / risque en population générale. (69,70)

C'est pourquoi, comme pour tout médicament, un suivi de pharmacovigilance est nécessaire en post-AMM. Ce suivi repose sur la notification spontanée des effets indésirables constatés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Les CRPV transmettent les signalements à l'ANSM où ils seront examinés (études d'imputabilité entre utilisation du vaccin et apparition de l'effet indésirable) et enregistrés. Par la suite, l'ANSM prendra les mesures de santé publique nécessaires afin de s'assurer de la sécurité d'emploi du vaccin, ces mesures pouvant aller de modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) à la suspension voire la suppression de l'AMM. (70,69)

Effets indésirables	Vaccin
Réactions bénignes	
Réaction locale	Vaccins inactivés : apparition précoce Vaccins vivants atténués : apparition retardée
Épisode fébrile	Vaccins inactivés : apparition précoce Vaccins vivants atténués : apparition retardée
Éruption	Vaccins inactivés : apparition précoce Rougeole, varicelle : apparition retardée
Arthrites, arthralgies (adultes essentiellement)	Rubéole, hépatite B
Accidents vaccinaux	
Infections vaccinales généralisées / disséminées	BCG, varicelle
Encéphalites, myélites	Rougeole, rubéole, oreillons
Choc anaphylactique	Tout vaccin

Tableau I.3 – Exemples d'effets indésirables associés à la vaccination classés selon leur gravité et la nature du vaccin impliqué (39)

F. Calendrier vaccinal français

D'après les articles L3111-2 et R3111-2 du Code de la Santé Publique, tout enfant naissant à partir du 1^{er} Janvier 2018 doit recevoir au cours de ses 18 premiers mois onze vaccinations obligatoires (contre 3 jusqu'alors) : antidiphtérique, antitétanique, antipoliomyélitique, anticoquelucheuse, anti-*Haemophilus influenzae* B, anti-VHB, anti-pneumococcique, anti-méningococcique C, anti-rougeole, anti-oreillons et anti-rubéoleuse. La bonne réalisation de ces vaccinations incombe aux titulaires de l'autorité parentale et conditionne l'accès aux collectivités d'enfants. (71,72)

A côté de ces primovaccinations faisant l'objet d'une obligation chez le nourrisson de moins de 18 mois, la Commission Technique des Vaccinations rattachée à la Haute Autorité de Santé formule et met à jour les recommandations vaccinales chaque année avant que le ministère de la Santé ne publie le calendrier vaccinal. Ce dernier constitue l'ensemble des recommandations qui permettent à tous d'être protégés efficacement contre certaines maladies tout au long de leur vie. Les recommandations vaccinales, comme leur nom l'indique, n'ont généralement pas valeur d'obligation (pas même pour le rappel des vaccins obligatoires énoncés précédemment). Elles permettent d'adapter la stratégie vaccinale à chaque individu selon ses besoins spécifiques afin d'assurer l'emploi des divers vaccins faisant partie de l'arsenal thérapeutique à l'attention de ceux pour qui l'utilité et le bénéfice seront les plus importants au regard des risques encourus en cas de vaccination (ou de non-vaccination). Ces recommandations vaccinales peuvent être fondées sur les critères suivants (liste non exhaustive) :

- Âge (exemple de la vaccination contre le zona qui est recommandé en injection unique chez les personnes âgées de 65 à 74 ans) ;

- Profession (exemple de la vaccination contre l'hépatite B, obligatoire chez les professionnels de santé alors que simplement recommandée en population générale après l'âge de 18 mois) ;

- Statut immunitaire / états pathologiques (exemple des patients aspléniques et des vaccins anti pneumococcique / méningococcique ou des patients immunodéprimés indépendamment de leur âge vis-à-vis de la grippe saisonnière en raison du risque de forme grave) ;

-Lieu de résidence (exemple de la vaccination anti-amarile, obligatoire pour les personnes résidant en Guyane Française mais très fortement recommandée sans obligation administrative pour les voyageurs se rendant en zone endémique) ;

-Environnement social (exemple de la vaccination anti-coqueluche pour les adultes ayant un projet parental dans le cadre du **cocooning** ou de la vaccination anti-varicelle pour les personnes ayant des contacts étroits avec des patients immunodéprimés) ;

-Voyage (exemple de la vaccination contre l'hépatite A, recommandée pour tout séjour dans un pays à hygiène précaire) ;

-Activité (exemple de la vaccination anti-leptospirose pour les personnes exposées de façon régulière et durable au risque par la pratique d'activités d'eaux sauvages comme la plongée en eau douce, le kayak, etc, ...). (39,73)

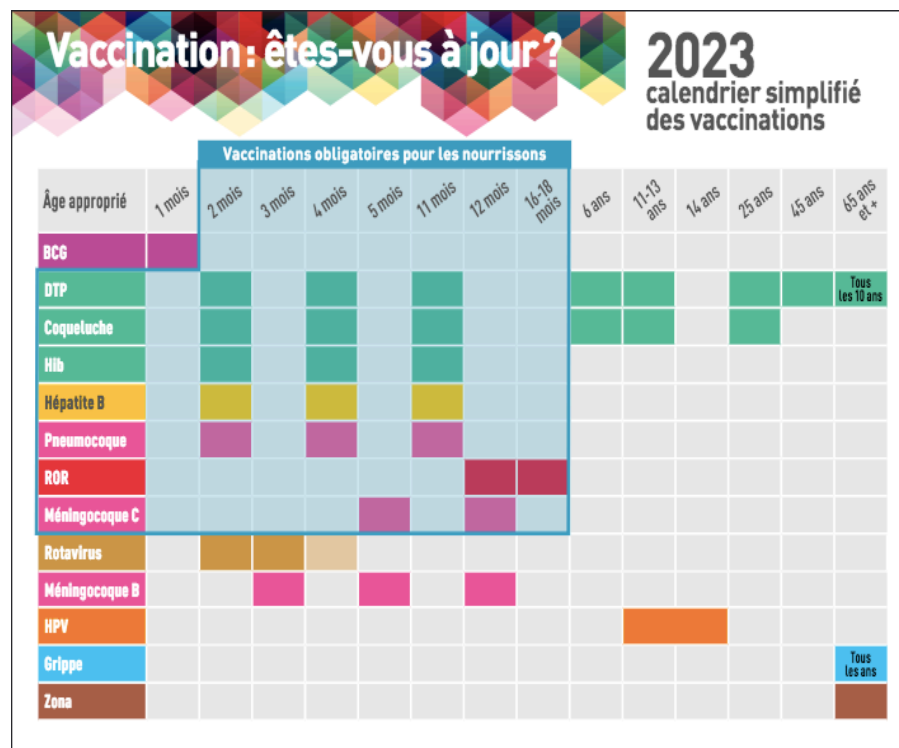


Figure I.3 – Calendrier simplifié des vaccinations 2023 (3)

III. *Coronaviridae* et Sars-CoV 2

A. Généralités sur les *Coronaviridae*

1. Classification

Les premiers membres de la famille des *Coronaviridae* à avoir été mis en évidence chez l'être humain furent isolés dans les années 1960 à partir de sécrétions respiratoires d'individus présentant une infection respiratoire aiguë, placées en culture cellulaire. Depuis lors, et jusqu'au début des années 2000 (2003-2004), les coronavirus ont été négligés en médecine humaine, surtout connus comme agents d'infections respiratoires bénignes. C'est en 2003 qu'un coronavirus est identifié comme associé au syndrome respiratoire aigu sévère, le SARS-CoV premier du nom, agent responsable chez l'humain de la première pandémie infectieuse du XXI^e siècle entre décembre 2002 et juillet 2003 avant de cesser de circuler. Quelques années plus tard, en 2012, un autre membre de cette famille va s'illustrer comme agent causal du Middle East Respiratory Syndrome (MERS), le MERS-CoV, ainsi nommé car circulant essentiellement au niveau de la péninsule Arabique, et potentiel agent de pandémie liée aux voyages. (4,74,75)

Selon la classification ICTV, les coronavirus humains font partie de la sous-famille des *Coronavirinae*, descendant des *Coronaviridae*, famille issue de l'ordre des *Nidovirales*. Ainsi, les *Coronavirinae* sont divisés en 4 genres (Voir figure II.1) :

-Les *Alphacoronavirus* responsables d'infections affectant l'animal (chiroptères, porcs et quelques mammifères) et l'homme ;

-Les *Betacoronavirus*, divisés en 4 clades (A, B, C, D) affectant divers animaux, notamment les chiroptères ou l'Homme (clades A et C concernant ce dernier),

-Les *Deltacoronavirus* et *Gammacoronavirus*, essentiellement aviaires. (4,74,75)

Chez l'Homme, les infections par les *Alphacoronavirus* se manifestent essentiellement par des rhinopharyngites tandis que certains *Bétacoronavirus* sont des agents de syndromes respiratoires sévères (SARS-CoV, MERS-CoV). (74)

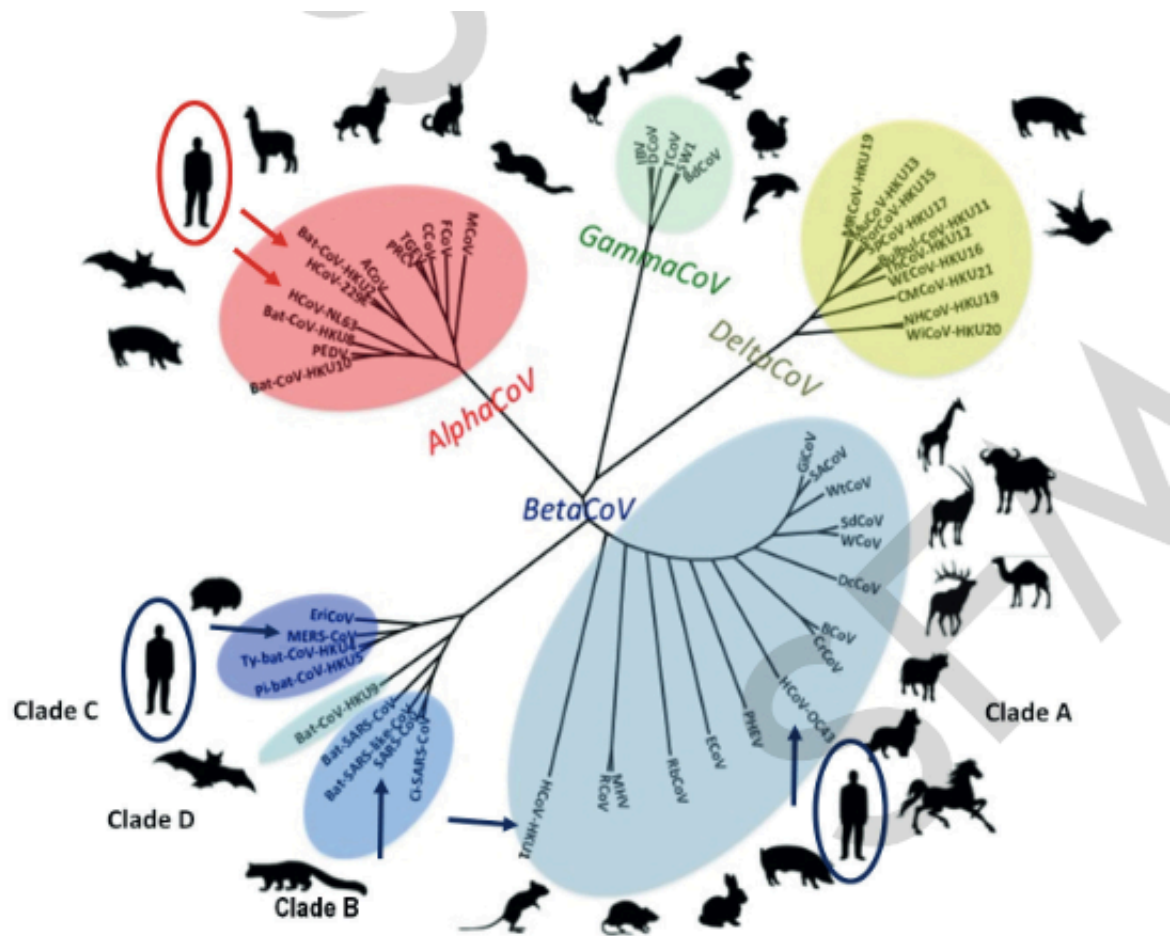


Figure II.1 – Les 4 genres de la sous-famille des Coronavirinae et leurs hôtes principaux (4)

2. Structure

D'un point de vue structural (voir figure II.2), les coronavirus humains sont des virus enveloppés, de forme relativement sphérique avec un diamètre compris entre 80 et 200 nm. Leur génome consiste en un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive et d'une taille allant de 27 à 32 kilobases (kb). En tout, leur structure associe 4 ou 5 protéines à cet unique brin d'ARN.

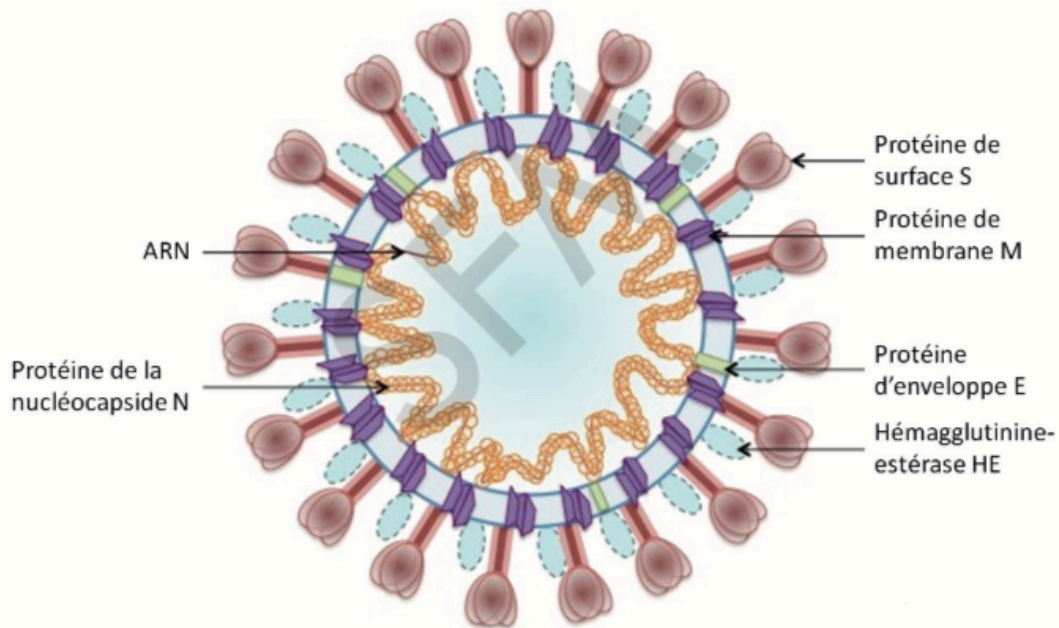


Figure II.2 - Aperçu de la structure des Coronavirus Humains (HCoV) (4)

Les protéines M et E constituent l'enveloppe des Coronavirus. Cette enveloppe porte des projections constituées par la protéine de surface S (aussi appelée protéine spike) dont la structure et l'utilité seront détaillés plus amplement un peu plus loin. Ces projections, disposées en couronne, sont à l'origine de la dénomination de ces virus. La protéine N constitue la **nucléocapside**, laquelle présente une singularité à l'échelle des virus à ARN de polarité positive : sa structure tubulaire à symétrie hélicoïdale. La protéine M (**matrice**) est le constituant essentiel d'une capsid externe icosaédrique à symétrie cubique, contenant la nucléocapside tubulaire évoquée précédemment. On note que la protéine E d'enveloppe serait porteuse de facteurs de virulence car sa délétion semble montrer une atténuation de l'infection provoquée chez la souris. Une protéine de surface supplémentaire, la protéine HE (Hémagglutinine Estérase) est retrouvée chez les *Betacoronavirus* du clade A. Elle semble constituer un lointain héritage d'un ancêtre commun aux *Coronavirinae* et aux *Torovirinae*. Elle ne permet pas l'entrée dans la cellule mais in vivo, son activité acétylestérase favorise le relargage des particules virales à partir des cellules infectées, et par la même leur diffusion.

La protéine S, ou protéine spike, est une **protéine de fusion**, dont la fonction est d'une part la liaison des virus à leur récepteur cellulaire, et d'autre part la fusion des membranes virales et cellulaires, le tout aboutissant à la pénétration du virus dans la cellule. D'une structure trimérique, habituelle chez les protéines de fusion de type I, on divisera la protéine spike en une partie globulaire (S1) responsable de la liaison du virus à son récepteur cellulaire et une autre partie (S2), évoquant une tige et assurant quant à elle la fusion des membranes. Il faut également souligner que la partie S1 possède une grande diversité génétique et porte les épitopes neutralisants. (4)

3. Transmission

La transmission des coronavirus humains (HCoV) est interhumaine sur un mode essentiellement direct. La contamination repose surtout sur l'inhalation de gouttelettes respiratoires issues de la respiration ou de la toux d'individus infectés. Il existe aussi une contamination indirecte liée aux aérosols ou manuportée via du matériel contaminé, le risque lié à ce dernier mode étant notable en milieu hospitalier. L'infectiosité de ces virus dans le milieu extérieur dépend de nombreux paramètres (pH, hygrométrie, température, ...) et varie de quelques heures à quelques jours (pour certains coronavirus animaux). (4)

4. Épidémiologie

Concernant leur épidémiologie, il convient de distinguer les coronavirus dits « classiques » (les plus anciens) des coronavirus émergents. Ces derniers correspondent au SARS-CoV identifié en Avril 2003, au MERS-CoV apparu en 2012 dans la péninsule arabique et au SARS-CoV 2 apparu en Décembre 2019. (4)

Les coronavirus classiques sont ubiquitaires (même si les données provenant des régions tempérées de l'hémisphère Sud et du continent africain sont rares). Dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord, les coronavirus classiques circulent largement dans la population générale sous la forme d'épidémies automno-hivernales. Ils sont, avec les Rhinovirus, responsables de la plupart des infections respiratoires aiguës hautes, à type de

rhinite (rhume commun). Les réinfections, comme pour la majorité des infections respiratoires virales, sont fréquentes tout au long de la vie. Le tropisme digestif observé chez l'animal, de même que le neurotropisme ne sont pas formellement démontrés et ne seront donc pas évoqués. (4)

Bien qu'ayant été responsables ou étant jugés capables de pandémies, l'épidémiologie des coronavirus émergents tend à être géographiquement plus localisée. Pour SARS-CoV, sa circulation a pu être interrompue quelque mois après son apparition grâce à une coopération internationale associée à l'adoption de mesures de santé publique strictes. Apparu à la fin de l'année 2002 en Chine méridionale, ce virus circulera environ un an, sera détecté dans 29 pays, notamment la Chine, le Canada, Singapour et le Vietnam, contaminant 8096 personnes (estimations de l'OMS) et causant le décès de 774 parmi ces dernières. La mortalité observée lors de cet épisode pandémique était majoritairement reliée à l'existence d'un terrain fragilisé ou à un âge de plus de 50 ans. Outre la situation sanitaire, cette épidémie aura de plus eu un impact important sur les aspects sociaux et économiques des populations concernées. (4)

Pour le MERS-CoV, 83% des 2229 cas d'infections confirmés entre Avril 2012 et Août 2018 survinrent en Arabie Saoudite. La transmission interhumaine est bien moindre que pour le SARS-CoV (R_0 inférieur à 1 pour le MERS-CoV alors qu'il était compris entre 2 et 3 pour SARS-CoV). La mortalité est élevée (35,4 %) et les formes graves concernent plus particulièrement les sujets masculins, âgés de plus de 60 ans, et présentant des comorbidités (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires ou broncho-pulmonaires). L'infection par le MERS-CoV comme celle par le SARS-CoV est une infection de l'adulte (faible détection chez les enfants). Depuis 2012, le MERS-CoV a été introduit de façon répétée dans les populations humaines par des contacts directs ou indirects avec des dromadaires infectés dans la péninsule arabique (virus zoonotique dont la séroprévalence est nettement supérieure chez les éleveurs de dromadaires de la région en comparaison avec la population générale). De plus, des épidémies nosocomiales répétées ont été décrites le concernant, suggérant une transmission interhumaine facilitée en milieu de soin. Il existe un réel risque pandémique lié à une externalisation de ce virus hors de la péninsule arabique. (4)

5. Clinique

D'un point de vue clinique, les coronavirus classiques sont, comme évoqué précédemment, responsables d'infections respiratoires hautes avec une symptomatologie de rhume sans particularité clinique, spontanément résolutive et peu sévères chez les individus immunocompétents.

Cependant, pour des populations fragilisées (âges extrêmes de la vie, facteurs divers d'immunodépression, maladie broncho-pulmonaire sous-jacente, ...), l'infection peut atteindre l'arbre respiratoire bas et persister parfois plusieurs mois. (4)

SARS-CoV et MERS-CoV sont relativement comparables du point de vue des lésions occasionnées, bien que leurs évolutions respectives soient associées à des mortalités globales significativement différentes (environ 10 % pour SARS-CoV contre 35 % pour MERS-CoV). Tous deux sont des virus très pathogènes touchant l'arbre respiratoire inférieur et pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) potentiellement fatal. Quel que soit le virus, l'évolution de la pathogénie liée à l'infection peut se manifester par un ensemble d'états allant de formes a- / pauci- symptomatiques au SDRA. Chez SARS-CoV, on observe une période d'incubation allant de 1 à 14 jours (avec une médiane autour de 5 jours) précédant un syndrome pseudo-grippal d'évolution spontanément résolutive après une semaine pour 80 % des patients. Pour les 20 % restants, on observe une évolution vers un SDRA pour lequel une hospitalisation en soins intensifs est nécessaire. Les examens autopsiques réalisés, nombreux pour SARS-CoV en comparaison à MERS-CoV, mais similaires dans leurs découvertes, montrent des dommages alvéolaires diffus au niveau du tissu pulmonaire associés à divers degrés d'exsudats et épanchements diffus, d'infiltrats (essentiellement inflammatoires), des lésions vasculaires et une infection des pneumocytes de type II. Ces lésions ne sont toutefois pas pathognomoniques et nécessiteront une confirmation virologique afin d'éliminer les autres causes infectieuses ou traumatiques. Enfin, des manifestations digestives à type de diarrhées ont pu être associées à l'infection à SARS-CoV, vraisemblablement liées à un tropisme intestinal (les tests RT-PCR effectués au niveau du tissu digestif étant fréquemment positifs) mais sans retentissement pathologique majeur. (4)

6. Diagnostic

Le diagnostic des infections liées aux coronavirus humains s'effectue essentiellement grâce à des méthodes de biologie moléculaire telles que la RT-PCR par exemple. Toutefois, les indications de tels diagnostics sont rares : les coronavirus classiques ne sont recherchés que via des techniques multiplex visant une vingtaine de cibles virales dans le cadre de recherches étiologiques concernant les infections respiratoires de patients hospitalisés ou vivant en communauté ; le SARS-CoV ne circulant plus depuis 2003 n'est plus recherché.

Pour le MERS-CoV en revanche, un protocole de surveillance a été mis en place et des tests sont conduits en urgence chez les cas suspects et probables (essentiellement pour lever les mesures d'isolement de haut niveau alors de rigueur). Les échantillons utilisés correspondent à divers prélèvements respiratoires plus ou moins profonds (depuis le prélèvement naso-pharyngé à la biopsie de tissu bronchique ou pulmonaire). Du fait d'une diffusion systémique des HCoV émergents, leur recherche est également effectuée dans le sang, les urines ou les selles.

Le diagnostic sérologique n'est pas utilisé pour les infections aiguës mais a des applications en santé publique et en épidémiologie (évaluer l'importance des cas a- / paucisymptomatique, étudier les chaînes de transmission, mesure de l'impact en population générale d'un virus émergent). (4)

7. Traitement et prévention

Concernant le traitement et la prévention des infections liés aux HCoV, avant l'apparition de SARS-CoV 2, il n'existait aucun vaccin ou traitement spécifique et ce malgré une recherche active. Le traitement était donc uniquement symptomatique et pouvait nécessiter une hospitalisation en soins intensifs et une ventilation mécanique. La ribavirine a été testée dans le traitement du premier SARS-CoV mais n'a pas eu d'impact clinique.

Les mesures préventives utilisées à l'époque visaient essentiellement la limitation de la diffusion de l'infection en milieu de soin, notamment en ce qui concerne les transmissions secondaires. Cet effet était obtenu par des mesures d'isolement (dès l'entrée à l'hôpital voire

avant si possible), d'hygiène (équipement de protection individuelle pour le personnel de soin et les visiteurs) et de dépistage. (4,75)

8. Variabilité des Coronavirus

Les *Coronaviridae* sont des virus se distinguant notamment par leur plasticité génomique à l'origine d'une grande diversité génétique. Celle-ci est la conséquence de différents phénomènes comme par exemple des mutations ponctuelles apparaissant au cours de la réplication du génome. On note que la région génomique codant pour la protéine de surface S, responsable de l'attachement au récepteur et porteuse des déterminants antigéniques neutralisants, est celle sur laquelle s'exerce la plus forte sélection positive.

Un autre aspect important est l'organisation des populations virales en quasi-espèces, c'est-à-dire en un « ensemble de variants dont la composition est dans un équilibre dynamique contraint par les forces évolutives de l'environnement ». Enfin, la nature discontinue de la transcription du génome favorise des événements de recombinaison à la fois intra- et interspécifiques. (4)

B. SARS CoV 2

En Décembre 2019, dans la ville de Wuhan en Chine, a émergé une épidémie de pneumonies, à l'époque décrite comme d'allure virale, mais dont la cause demeurait inconnue. Le 9 Janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annoncent officiellement la découverte de l'agent causal. Il s'agit d'un nouveau coronavirus d'abord baptisé 2019-nCoV, puis SARS-CoV 2. Ce virus est l'agent responsable d'une nouvelle maladie infectieuse respiratoire nommée Covid-19 (CORonaVirus Disease 2019). (76)

1. Taxonomie et caractères structuraux

Le Tableau II.1 ci-après indique l'emplacement que l'ICTV a retenu concernant SARS-CoV 2 dans la systématique.

L'allure globale de SARS-CoV 2 répond à la structure générale des HCoV présentée dans la figure II.2, exception faite de l'hémagglutinine-estérase, absente de son génome comme de sa structure. (9,77,78)

L'aspect en couronne de SARS-CoV 2 est dû à la présence de spicules correspondant à la protéine spike (ou protéine S) à la surface du virion. Cette protéine consiste, comme pour les autres virus de cette famille, en une protéine de fusion fortement glycosylée, homotrimerique, de type I. Cela signifie qu'elle subit un clivage par une protéase furine-like (protéase à sérine) dans l'appareil de Golgi, ce qui la divise en deux sous-unités fonctionnelles S1 et S2, respectivement responsables de l'attachement aux cellules hôtes et de la fusion membranaire.

Domaine	<i>Riboviria</i>
Règne	<i>Orthornavirae</i>
Embranchement	<i>Pisuviricota</i>
Classe	<i>Pisoniviricetes</i>
Ordre	<i>Nidovirales</i>
Sous-Ordre	<i>Cornidovirineae</i>
Famille	<i>Coronaviridae</i>
Sous-famille	<i>Orthocoronavirinae</i>
Genre (Clade)	<i>Betacoronavirus</i> (B)
Sous-genre	<i>Sarbecovirus</i>
Espèce	severe acute respiratory syndrom coronavirus 2 (SARS-CoV 2)

Tableau II.1 – Position de SARS-CoV 2 dans la classification ICTV (40,41)

S1 recouvre S2, qui se situe en dessous. Le RBD (Receptor Binding Domain) situé sur S1 se présente selon 2 schémas conformationnels : l'un cachant les motifs de liaison pour les récepteurs de la cellule hôte (qui correspondent au hACE 2 : human Angiotensin Converting Enzyme 2), l'autre obtenu suite à un mouvement de charnière depuis la conformation précédente et consistant à exposer les motifs de liaison au récepteur de la cellule-hôte. On

suspecte le domaine N terminal de la sous-unité S1 (NTD) de jouer un rôle dans la transition de conformation de la protéine S grâce aux liaisons qu'il contracte avec des groupements sucrés. La sous-unité S2 comprend 4 régions conservées sur le plan structural : un peptide de fusion, séparé d'une région transmembranaire par deux séquences heptamériques répétées (HR1 et HR2).

La fonction de la protéine S (attachement à la cellule hôte et fusion entre membranes virales et cellulaires) implique un important réarrangement structural. Le processus de fusion commence lorsque S1 se lie à ACE 2. La liaison de S1 au récepteur la maintient dans sa conformation dite « up » (la conformation dans laquelle elle expose les motifs de liaison au récepteur : Receptor Binding Motif) et induit son propre clivage protéolytique par TMPRSS2 et les **cathepsines** B ou L. S'ensuit un réarrangement des hélices constituant les domaines HR1 et HR2 de S2 aboutissant au rapprochement des membranes virales et cellulaires, facilitant ainsi la fusion de celles-ci.

Du fait de cette fonction indispensable, la protéine S est considérée comme une cible thérapeutique de choix pour des anticorps neutralisants qui pourraient en inhiber la fonction. Toutefois, SARS-CoV 2 est un virus ayant une forte tendance à la mutation, comme en témoigne l'existence de ses nombreux variants. Ainsi, l'efficacité de tels anticorps pourrait, elle, se trouver altérée par la mutation de leurs sites de fixation sur la protéine S. L'utilisation combinée de deux types d'anticorps thérapeutiques de spécificités différentes pourrait néanmoins constituer une stratégie permettant d'éviter l'échappement thérapeutique lié aux variants. (6)

La protéine E (d'enveloppe) joue un rôle de régulation dans l'étape de lyse virale suivant la pénétration du virus dans la cellule-hôte, et donc dans la libération du génome viral qui s'ensuit. Cette protéine est également impliquée dans l'assemblage et le bourgeonnement des particules virales. Enfin, cette protéine provoque un efflux de calcium depuis le réticulum endoplasmique responsable de l'activation de l'**inflammasome**, ce qui améliore la réponse antivirale de l'hôte. (6)

La protéine N est la seule protéine structurale se situant dans le virion. Elle est associée au génome viral qu'elle protège en formant avec celui-ci un complexe ribonucléoprotéique. Elle joue également un rôle dans l'échappement aux mécanismes

immunitaires de l'hôte basés sur l'ARN interférence en s'associant aux ARN double brins, prévenant leur clivage aboutissant à la formation du brin guide utilisé par le **complexe RISC** (RNA Induced Silencing Complex). (6,79)

En dehors des protéines structurales évoquées plus haut, SARS-CoV 2 présente un peu plus d'une vingtaine de protéines non structurales (NSPs : Non-Structural Proteins) et accessoires. Leurs rôles sont divers et variés mais demeurent indispensables : dégradation des ARNm de l'hôte et inhibition de leur traduction, participation à diverses étapes du cycle répliatif du virus (clivage des polyprotéines, maturation des NSPs, constitution de l'ARN polymérase virale, ...), apoptose des cellules hôtes, libération des nouveaux virions et échappement au système immunitaire de l'hôte. (5)

2. Caractéristiques génétiques et profil évolutif

Bien qu'il s'agisse de deux espèces distinctes, le séquençage de l'ARN génomique du virus SARS-CoV 2 présente une forte homologie (environ 80%) avec celui de SARS-CoV. Long d'environ 30 000 bases, le génome de SARS-CoV 2 contient 14 cadres ouverts de lecture (ORFs) et code pour un total de 29 protéines virales. Depuis l'extrémité 5', approximativement deux tiers de la séquence encodent deux polyprotéines : pp1a et pp1ab. Grâce à l'action de deux protéases virales, ces deux polyprotéines sont clivées en 16 protéines non-structurelles (NSPs), dont on a vu plus haut qu'elles remplissent des fonctions indispensables pour la transcription et la répliation virales. A l'extrémité 3', 4 ORFs codent pour les 4 protéines structurales (protéine S, protéine N, protéine M et protéine E). Enfin, entre les gènes codant pour les protéines structurales, on trouve une série de gènes codant pour des protéines accessoires, notamment impliquées dans la régulation de l'infection virale, mais qui ne seront pas nécessairement incorporées aux virions (Voir figure II.3). (6)

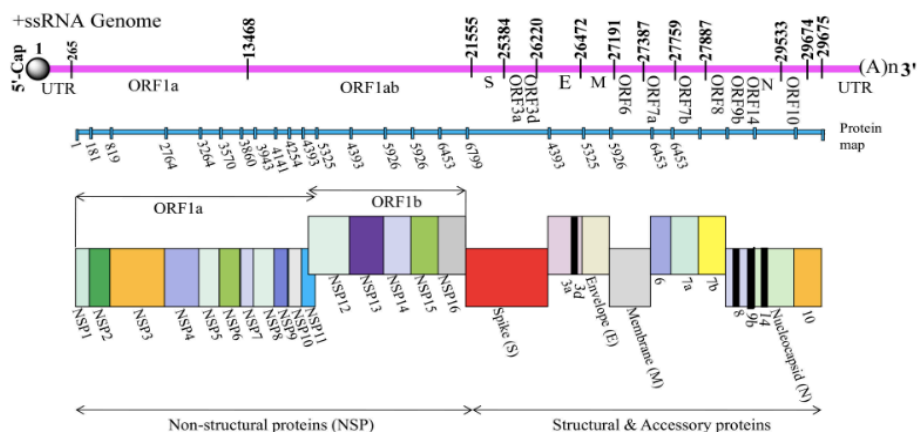


Figure II.3 – Représentation schématique du génome de SARS-CoV 2 (5)

On ne peut évoquer les caractéristiques génétiques de SARS-CoV 2 sans préciser que celles-ci, loin d'être stables et immuables, sont en évolution rapide. Le génome viral est continuellement soumis à des phénomènes mutationnels (substitutions, délétions, recombinaisons), affectant majoritairement la protéine spike (S). Bien que dans la majorité des cas, ces mutations soient sans conséquence sur la pathogénicité ou la transmissibilité du virus, il peut arriver que l'antigénicité, la virulence et la transmissibilité des **variants** soient différentes par rapport à la souche originelle. (80,81)

Les **lignées** génétiques de SARS-CoV 2 sont sujettes à une surveillance réalisée par le biais d'enquêtes épidémiologiques, d'études de laboratoire et de séquençages. La prévalence et les caractéristiques (étendue de la circulation, échappement vis-à-vis des thérapeutiques disponibles ...) des différents variants permettent de les classer selon 4 catégories : variant sous surveillance, variant d'intérêt, variant préoccupant, variant à haute conséquences. (80,81)

Il est supposé que SARS-CoV 2 évolue en suivant une dynamique populationnelle de quasi-espèce, phénomène déjà observé chez les autres *Coronaviridae*. Cette notion implique que pour une espèce (virale) donnée, une ou plusieurs souches dominantes répondant à une ou plusieurs séquences génétiques déterminées coexistent en équilibre stable et selon une distribution pondérée, avec l'ensemble des formes variantes. Ainsi, les phénomènes de sélection ne s'appliquent pas à un seul mutant mais à l'ensemble de la population. L'équilibre dans la distribution des différents variants est métastable et se trouvera modifié lors de l'apparition d'un mutant plus avantageux au sein de la distribution. Celui-ci se substituera alors à la souche ou aux souches dominantes, et se déclinant à son tour en une multitude de variants. Une série de variants considérés comme préoccupants se sont succédés depuis

Décembre 2020, responsables de crises majeures de santé publique, fruits de processus successifs de sélection positive liée à un taux de transmissibilité plus élevé et à un degré croissant d'échappement aux vaccins. (4,82–84)

3. Épidémiologie et mode de transmission

Le premier cas d'infection à SARS-CoV 2 a été enregistré à Wuhan, en Chine, en date du 8 Décembre 2019. Le 13 Janvier 2020, un cas correspondant à un voyageur originaire de Wuhan est confirmé en Thaïlande. Le 29 Janvier 2020, le virus circule dans l'ensemble des 34 provinces chinoises. Le 11 Mars 2020, l'OMS caractérise la Covid-19 comme une **pandémie**. En moins d'un an, le 2 Octobre 2020, on dénombrait plus de 34 millions de cas et plus d'un million de morts de la Covid-19 dans le monde. (9)

L'infection par SARS-CoV 2 concerne tous les âges de la population, et peut se manifester sous des formes cliniquement légères comme sévères, le groupe le plus touché correspondant à la classe des 20-59 ans. Le risque de formes sévères de la Covid-19 concerne principalement les sujets âgés de 60 ans ou plus et / ou atteints de comorbidités telles qu'obésité, diabète, maladie cardio-vasculaire, maladie chronique rénale ou pulmonaire, tabagisme, cancer et antécédent de transplantation de moelle ou d'organe solide.

Chez ces patients présentant un terrain fragilisé, les hospitalisations sont 6 fois plus fréquentes et la mortalité 12 fois plus élevée. Il semble également exister un sex-ratio en défaveur des individus de sexe masculin, plus enclins à développer des formes sévères et présentant une mortalité plus élevée que les individus de sexe féminin. (85–88)

Selon diverses études, le taux de reproduction initial R_0 de SARS-CoV 2 serait compris entre 2 et 3, c'est-à-dire que dans des conditions naturelles, en dehors de l'influence de toute mesure de santé publique, une personne atteinte transmettrait l'infection à 2 ou 3 personnes saines en moyenne, ce qui implique une tendance naturelle allant dans le sens d'une expansion de l'épidémie. La détermination de ce taux de reproduction de base ainsi que celle du taux de reproduction effectif à un instant t (R_t) participent à l'élaboration de la stratégie de santé publique (détermination de la proportion de la population devant être vaccinée pour arrêter la propagation de l'épidémie, suivi à posteriori de l'efficacité des diverses mesures de santé publique, ...). Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que ces indices correspondent à des grandeurs théoriques estimées à posteriori à l'aide de modèles

mathématiques complexes et tributaires des nombreux facteurs biologiques, socio-comportementaux et environnementaux régissant la transmission d'une maladie infectieuse. D'autres indicateurs plus concrets sont également utilisés et actualisés régulièrement dans le suivi épidémiologique et sanitaire (de façon non exhaustive : incidence, nombre d'hospitalisation ou de décès, nombre de personnes vaccinées, ...). (9,11,11,85,89)

La transmission de SARS-CoV 2 s'effectue principalement par voie interhumaine directe via la projection de fluides respiratoires émis par les sujets infectés (éternuements, toux, communication, ...), qu'ils soient symptomatiques ou non. Si ce mode de contamination est reconnu par l'ensemble des auteurs, les autres voies de transmission telles que la transmission aérienne liée aux aérosols, la contamination indirecte (manuportée par exemple) ou encore la transmission verticale (materno-fœtale) restent plus ou moins discutées. SARS-CoV 2 peut se répliquer dans la partie basse de l'arbre respiratoire mais aussi dans la partie haute (ainsi que dans le tractus gastro-intestinal, de manière plus accessoire), ce qui, couplé à la possible dissémination du virus par les individus asymptomatiques constitue un facteur d'infectiosité élevée. (9,85,90,91)

4. Cycle réplcatif

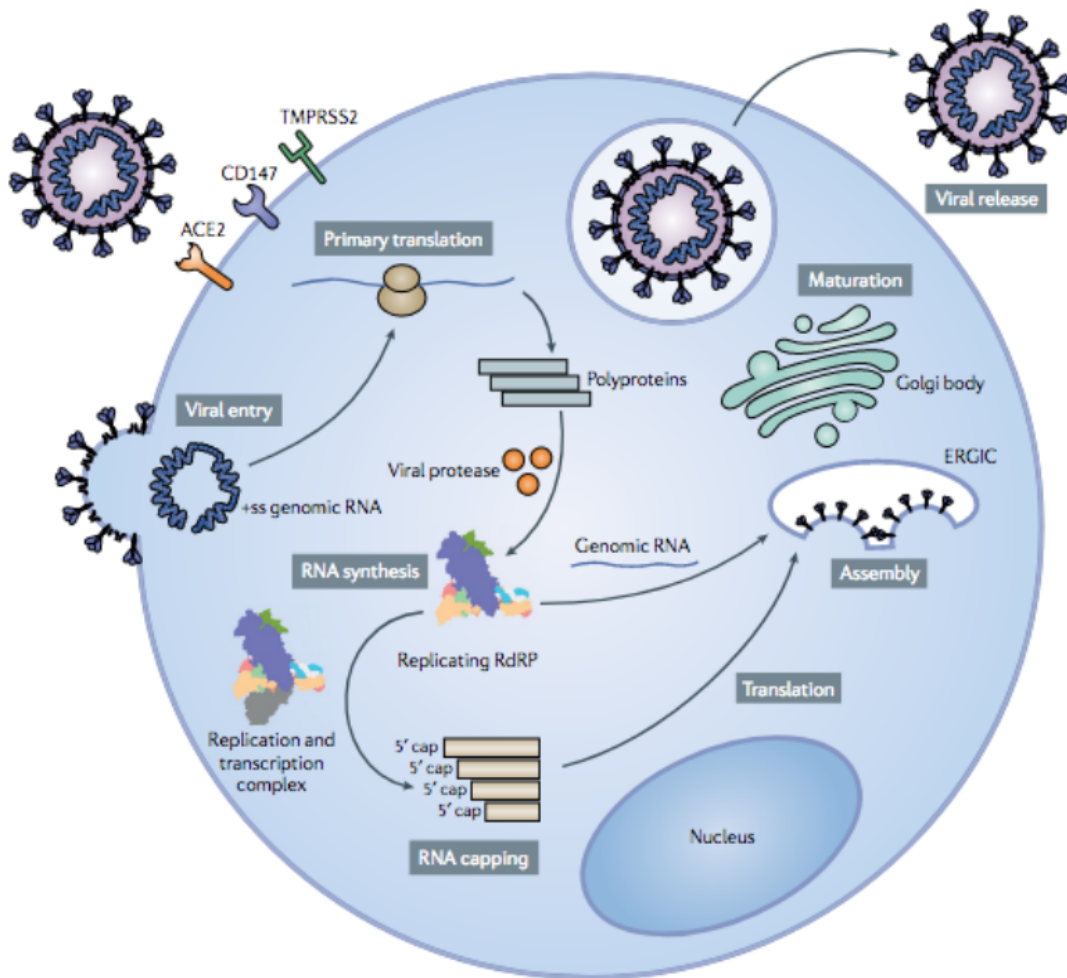


Figure II.4 – Cycle réplcatif de SARS-CoV 2 (6)

Le cycle réplcatif de SARS-CoV 2 se divise en 5 grandes phases (représentées sur la figure II.4) aboutissant à la libération hors de la cellule hôte des nouveaux virions.

1-Entrée du virus dans la cellule hôte : Cette étape (représentée sur la figure II.5) peut suivre deux voies différentes : soit la membrane de l'enveloppe virale fusionne d'emblée avec la membrane cellulaire, soit la particule virale subit un phénomène d'endocytose préalable et la fusion membranaire s'opère suite à l'acidification de l'endosome. (6,7,86,92)

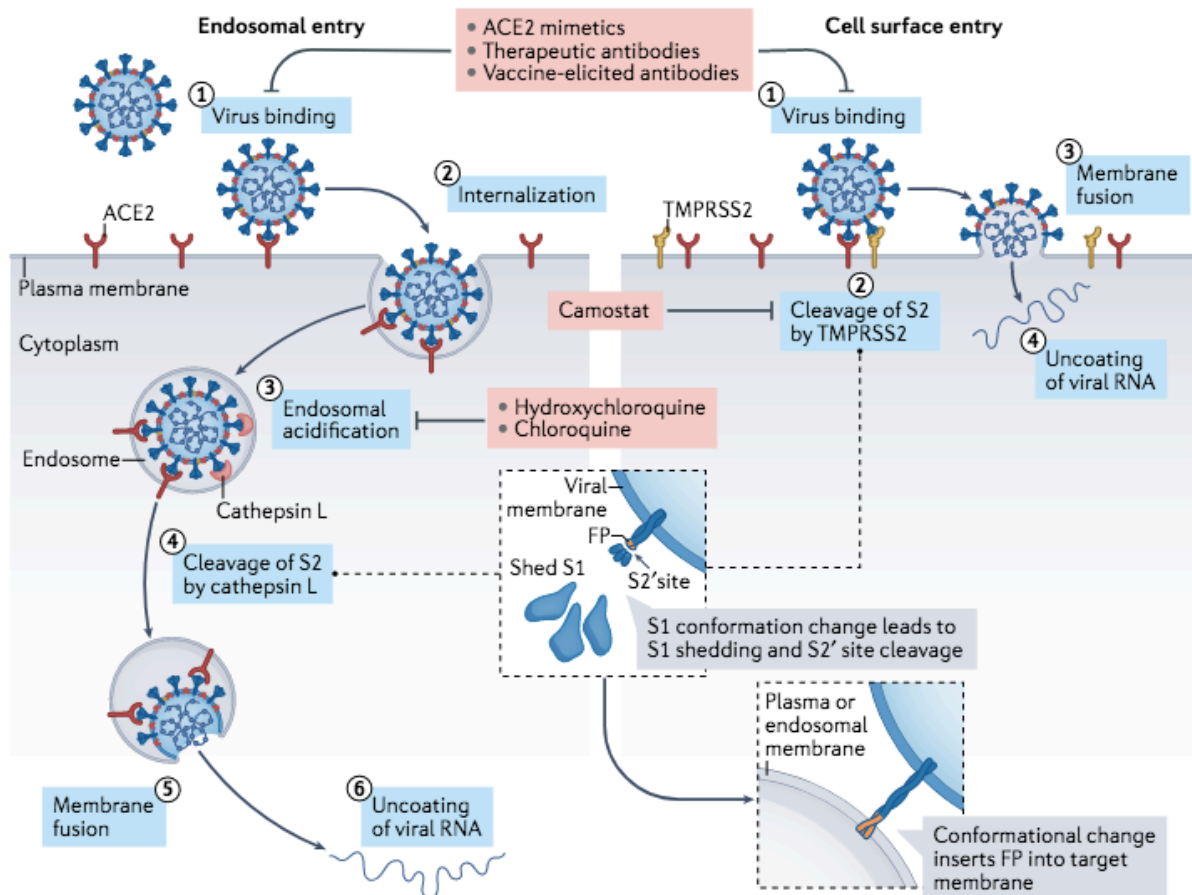


Figure II.5 – Différentes voies d'entrée de SARS-CoV 2 dans la cellule hôte (7)

Dans les deux cas, une interaction préalable entre la protéine S et son récepteur, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II humaine (hACE2), est nécessaire. De même, dans ces deux voies, un clivage enzymatique de la protéine S est nécessaire pour exposer le peptide de fusion. Ce clivage est réalisé par des enzymes de l'hôte, différentes selon la voie empruntée : la fusion membranaire directe fait intervenir TMPRSS2 (une protéase à sérine transmembranaire) tandis que la voie endocytaire mettra à profit l'activité des cathepsines, lesquelles s'activent suite à l'acidification de l'endosome. (6,7,86,92)

2-Traduction primaire : Suite à l'étape d'entrée dans la cellule, l'ARN viral (de polarité positive, doté d'une queue poly A et d'une coiffe) se trouve dans le cytoplasme de la cellule hôte et les ribosomes de cette dernière réalisent la traduction des ORF1a et ORF1ab, aboutissant à deux polyprotéines : pp1a et pp1ab. Celles-ci subissent un clivage protéolytique par des protéases virales (Chymotrypsin-like protease notée 3CLpro ou Mpro par rapport à son autre dénomination : main protease ; et des papain-like protéases ou PLpro).

Ainsi sont produites les NSPs constituant le complexe de réplication et de transcription, qui va s'auto-assembler. (6,7,86,92)

3-Réplication, transcription, traduction de l'ARN viral : Le complexe de réplication /transcription réalise la réplication du génome viral, ainsi que sa transcription. Cette dernière produit des ARN messagers subgénomiques qui seront traduits en protéines virales. Lors de leur assemblage, les complexes de réplication/transcription réalisent un remaniement de la membrane du réticulum endoplasmique péri-nucléaire, aboutissant à la formation d'organelles de réplication contenant des vésicules à doubles membranes dans lesquelles ont lieu les synthèses d'ARN viral, bien à l'abri des mécanismes innés de défense antivirale de la cellule hôte. Ces ARN sortent par des pores pour rejoindre le site où ils seront traduits ou celui permettant l'assemblage des nouveaux virions. (6,7,86,92)

4-Assemblage : L'assemblage des nouveaux virions à partir de l'ARN génomique viral et des protéines structurales virales se fait au niveau du compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC). Les ARN génomiques viraux néo-synthétisés et associés à la protéine N bourgeonnent vers la lumière du ERGIC pour constituer de nouvelles particules virales comportant les autres protéines structurales (S, E et M).

5-Libération des nouveaux virions : Dans cette dernière étape plutôt mal connue du cycle réplcatif de SARS-CoV 2, les nouveaux virions sont adressés à la surface membranaire pour exocytose. (6,7,86,92)

5. Physiopathologie

D'une manière générale, lors des infections naturelles par SARS-CoV 2 chez l'humain, les premières cellules atteintes sont les cellules cillées du nasopharynx ou de la trachée et les cellules sustentaculaires de la muqueuse olfactive. Ces dernières sont des cellules de soutien entourant les neurones olfactifs; Leur atteinte pourrait expliquer l'anosmie associée à la Covid-19. Il peut cependant arriver que les voies aériennes inférieures constituent le site initial de l'infection. (93–95)

Si les réponses innées et adaptatives ne parviennent pas à éliminer le virus, celui-ci pourra atteindre les voies aériennes inférieures soit par dissémination graduelle le long de l'arbre respiratoire, soit par inhalation de particules virales depuis les voies aériennes supérieures. Cela peut conduire à une atteinte des alvéoles pulmonaires avec inflammation et perturbation des échanges gazeux. Lors d'infections atteignant les alvéoles pulmonaires, les cellules atteintes en priorité sont les **pneumocytes** de type II. (93,94)

Les formes sévères de Covid-19 commencent généralement une semaine après l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Le symptôme le plus couramment associé aux formes sévères est la dyspnée, conséquence de l'hypoxémie. Une insuffisance respiratoire se développe rapidement suite à l'apparition de la dyspnée, pouvant aller jusqu'au SDRA, lequel est défini comme une hypoxémie sévère associée en imagerie thoracique à des opacités bilatérales, survenant dans les 7 jours suivant l'exposition à des facteurs pré-disposants et ne pouvant être complètement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une anomalie hydrostatique. Dans la Covid-19, ce syndrome est la conséquence d'une inflammation du tissu pulmonaire associée à une fuite liquidienne provenant des vaisseaux pulmonaires, entraînant une perte conséquente de la portion du tissu pulmonaire participant aux échanges gazeux. (93,94)

Les patients développant un SDRA présentent une lésion histologique commune au niveau du tissu pulmonaire. Il s'agit de l'atteinte alvéolaire diffuse, caractérisée par des lésions des cellules endothéliales et alvéolaires conduisant à un **exsudat**, pouvant dans certains cas progresser jusqu'à une fibrose interstitielle étendue. Dans la Covid-19, l'atteinte alvéolaire diffuse commence par une phase exsudative avec œdème, mort cellulaire, formation de membranes hyalines et inflammation. Puis, une phase proliférative commence, caractérisée par une hyperplasie des pneumocytes de type II dans une tentative de régénérer les alvéoles. Lorsqu'elle survient, la fibrose affecte principalement les septums alvéolaires. L'examen histologique des individus décédés montre que l'atteinte alvéolaire diffuse est la principale lésion pulmonaire et qu'elle comporte les deux phases exsudative et proliférative mentionnées précédemment, avec un œdème à la fois interstitiel et intra-alvéolaire ainsi qu'une congestion capillaire associée à des microthrombi. (93,94)

Les lésions alvéolaires conduisent à un déséquilibre de la coagulation et de la fibrinolyse. Le mécanisme détaillé n'est pas encore complètement élucidé mais il semblerait que l'apparition de discontinuités au niveau de l'épithélium alvéolaire, provoquant la formation de **membranes hyalines**, soit le déclenchement d'une cascade d'évènements impliquant les voies de la coagulation et de l'inflammation et jouant un rôle majeur dans la physiopathologie de la Covid-19, comme en témoignent les effets protecteurs observés chez les patients ayant bénéficié de traitements anticoagulants d'initiation précoce ou d'associations de traitements aux propriétés immunosuppressives telles que tocilizumab (anticorps monoclonal anti IL-6) + corticostéroïdes. Une grande variété de stimuli (hypoxie, cytokines, DAMPS, ...) induit un état de perméabilité de l'endothélium et de l'épithélium alvéolaire, pouvant créer des lacunes dans ce dernier. Ces stimuli peuvent également entraîner l'activation et la mort des cellules endothéliales, libérant le facteur tissulaire et exposant le collagène sous-endothélial, tous deux activateurs de la coagulation. Les plaquettes vont localement former des thrombi au niveau des zones où la matrice sous-endothéliale est accessible, aboutissant à des signaux supplémentaires en faveur de l'activation de la coagulation. Les cellules de l'immunité innée recrutées suite aux dommages tissulaires vont également accentuer les phénomènes de la coagulation (monocytes présentant du facteur tissulaire, nérose activant la voie intrinsèque par le facteur XII). La coagulation intrapulmonaire est renforcée par la production épithéliale d'IL-6, laquelle va induire la transcription des facteurs de la coagulation dans le foie et de facteur tissulaire par l'endothélium. Le déséquilibre affectant les mécanismes de la coagulation est renforcé par l'expression augmentée du Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI1) dans la Covid-19, résultant en une diminution de la fibrinolyse. (93,94)

L'infection par SARS-CoV 2 peut aussi engendrer des orages/chocs cytokiniques. Cette complication est liée à une activation excessive des cellules immunitaires conduisant à une surproduction de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 ou le TNF- α (liste non exhaustive). Cette manifestation est un important indicateur de la sévérité de la maladie, et peut conduire au décès du patient, justifiant la surveillance des signes généraux pouvant témoigner de son apparition. Dans le cas de la Covid-19, on constatera notamment une

lymphopénie, des signes généraux d'inflammation d'intensité variable, ainsi que des valeurs augmentées pour le dosage du fibrinogène et des D-dimères. (96–98)

6. Aspects cliniques

L'infection par SARS-CoV 2 est la cause d'une maladie, la Covid-19, dont le spectre clinique s'étend depuis des formes pauci- ou asymptomatiques jusqu'aux formes sévères nécessitant une prise en charge en service de réanimation. Malgré de nombreuses études, la proportion de personnes infectées qui présenteront une forme entièrement asymptomatique est mal définie. Concernant les formes symptomatiques, 80 % des patients déclareront la maladie sous des formes légères à modérées (40 % pour chacune de ces présentations). Une aggravation au-delà de ce stade est constatée chez 15 % des patients environ, nécessitant une oxygénothérapie. Enfin, 5 % des patients manifesteront une forme critique. Il faut toutefois noter que ces proportions sont appelées à varier selon la souche virale considérée. (86,98–100)

Les formes asymptomatiques (ou pré-symptomatiques) correspondent à des individus testés positifs pour SARS-CoV 2 au moyen d'un test antigénique ou de biologie moléculaire mais ne présentant pas (ou pas encore) de symptômes correspondant à la Covid-19.

Les formes légères correspondent à des signes et symptômes généraux aspécifiques associés à la Covid-19 comme à de nombreuses infections virales des voies aériennes supérieures, tels que fièvre, toux, maux de gorge, myalgies, céphalées ou congestion nasale, anosmie ou agueusie précédant l'apparition des symptômes respiratoires et, de façon inconstante, des signes digestifs tels que nausées ou vomissements. Toutefois, il n'y a pas d'essoufflement, de dyspnée ou d'anomalie à l'imagerie thoracique dans les formes légères. (86,98–100)

Les formes modérées correspondent à des individus présentant des signes cliniques ou paracliniques (imagerie) d'atteinte au niveau des voies aériennes inférieures (pneumonie) mais présentant une saturation (SpO₂) en air ambiant supérieure ou égale à 94 % à basse altitude. Si les patients atteints de formes légères peuvent bénéficier d'une prise en charge ambulatoire, voire à distance via téléconsultation, une surveillance étroite avec réévaluation

quotidienne est requise pour ceux souffrant d'une forme modérée, l'évolution de l'atteinte pulmonaire pouvant être rapide. (86,98–100)

Les formes sévères correspondent à des individus présentant des signes cliniques de pneumonie sévère (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) ainsi qu'au moins un des signes ou symptômes suivants : saturation en air ambiant à basse altitude inférieure à 90 % (94 % selon le NIH), tachypnée supérieure à 30 cycles par minute ou détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles accessoires, impossibilité de formuler une phrase complète). Leur détérioration peut être rapide et ils doivent bénéficier d'une oxygénothérapie dans les plus brefs délais. (86,98–100)

Enfin, les formes critiques correspondent au syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) possiblement accompagné d'un état de choc, d'une défaillance/atteinte multiviscérale (principalement cardiaques et rénales), d'une réponse inflammatoire exagérée, de troubles thrombo-emboliques et/ou d'une décompensation des comorbidités. (86,98–100)

En dehors des formes cliniques décrites précédemment et qui correspondent aux syndromes aigus liés à la Covid-19, cette maladie est également responsable de séquelles post-aigües, que l'on désigne communément sous le terme de Covid long. Les troubles associés aux Covid long se définissent ainsi comme des symptômes persistants ou récurrents subsistant pendant plus de trois mois après l'infection initiale et ne pouvant être expliqués par un diagnostic alternatif. De tels troubles sont très fréquents (exemple de l'étude de cohorte COMEBAC qui indique que 51% des patients présentaient au moins un symptôme 4 mois après l'infection initiale) et consistent le plus souvent en une fatigue persistante, des symptômes respiratoires fonctionnels (dyspnée) et des symptômes psychiques/cognitifs (anxiété, dépression, stress post-traumatique). D'autres atteintes neurologiques, cardiaques et digestives, plus rares ont aussi été décrites. Il existe des facteurs favorisants tels que la gravité de la maladie initiale ou le sexe féminin pour les symptômes psychiques quoique la physiopathologie ne soit pas précisément connue pour la plupart des traitements. Il en va de même pour l'influence du traitement initial. Les symptômes du Covid long tendent vers une amélioration lente (avec toutefois une prévalence à deux ans non négligeable) mais il peut arriver que la récupération ne soit pas complète. En cela, le Covid long et la prise en charge de ses manifestations constituent un enjeu de santé publique important. (101–103)

Chez les patients âgés, sujets particulièrement exposés au risque de forme grave, l'expression clinique de la pathologie peut se présenter de façon atypique avec une fièvre moins importante, un tableau respiratoire moins bruyant et davantage de syndromes confusionnels (pour les patients préalablement atteints de troubles cognitifs). (86,98–100)

Une période d'incubation précède l'apparition des symptômes. Sa durée moyenne est de 4 à 5 jours mais elle peut s'étendre entre 2 et 14 jours. La majorité des aggravations (apparition de dyspnée, pneumonie, SDRA) survient entre J7 et J10 après l'apparition des premiers symptômes, bien que des complications précoces soient possibles. Dans la plupart des cas nécessitant une prise en charge hospitalière, une sortie est toutefois possible au bout de deux semaines. (9,98)

Comme évoqué précédemment, en dehors du cours évolutif classiquement observé pour l'essentiel de la population ne présentant pas de facteur de risque particulier (phase d'incubation, phase symptomatique avec tableau clinique classique plus ou moins constant et bruyant d'infection virale des voies aériennes supérieures spontanément résolutive en une à deux semaines), une ou plusieurs complications vont s'ajouter à ce schéma type chez certains sujets, qu'ils soient considérés comme à risque ou non. (86,98)

Les principales complications associées à la Covid-19 sont le SDRA, les évènements thrombo-emboliques, les complications infectieuses (co-infections avec d'autres virus respiratoires tels qu'*Influenza*, réactivation d'infections chroniques/latentes, infections nosocomiales, ...), les défaillances multi-viscérales, les arythmies, les cardiomyopathies et les insuffisances rénales aiguës. D'autres complications extra-pulmonaires ont été rapportées, affectant notamment la sphère gastro-intestinale et neuropsychiatrique. (86,98)

7. Prise en charge

La stratégie mise en place afin d'assurer la gestion de l'épidémie de SARS-CoV 2 en France s'est avérée très changeante selon la dynamique observée dans l'évolution de la pandémie. Toutefois, depuis l'apparition des tout premiers cas sur notre sol et même bien après, lorsque la diffusion dans la population s'est montrée très importante, un fort accent a été mis sur l'axe de la prévention à travers l'intégration au mode de vie de toutes et tous de

mesures barrières (Figure II.6) ainsi que de mesures d'isolement individuelles ou collectives plus ou moins strictes afin de limiter/prévenir la transmission du virus et donc la propagation de l'épidémie. (11,104)



Figure II.6 – Gestes barrières pour la prévention de l'infection par SARS-CoV 2 (8)

Plus tard, les mesures préventives se sont enrichies de la mise en place d'une couverture vaccinale. Ainsi, au 09-06-2022, près de 80 % de la population avait reçu un schéma de primo-vaccination complet et près de 60 % avait également reçu un rappel. (11,104)

Les traitements de la Covid-19 sont divers et variés : antiviraux récents ou plus anciens (molnupiravir, remdesivir, ...), anticorps monoclonaux spécifiques de SARS-CoV 2 (tixagevimab/cilgavimab, casirivimab/imdevimab, ...), traitements non spécifiques anti-inflammatoires tels que corticoïdes (dexaméthasone, ...), immunomodulateurs et immunosuppresseurs (anakinra, ciclosporine, tacrolimus, ...). Outre les traitements médicamenteux, des méthodes d'oxygénothérapie conventionnelles (canule nasale, masque Venturi) ou à hautes performances (canule nasale à haut débit, ventilation non invasive en pression positive, ventilation mécanique invasive par intubation endo-trachéale) peuvent être utilisées selon les besoins des patients pour contrebalancer les insuffisances et détresses respiratoires occasionnées par la maladie. (86,94,105)

La prise en charge de la Covid-19 est dépendante de la forme présentée. Elle est ambulatoire pour les formes asymptomatiques et légères et hospitalière pour les formes sévères et critiques. Pour les formes modérées, tout dépend de l'existence d'une hypoxie de repos ou d'effort. Un sujet présentant une forme modérée de Covid-19 avec une saturation en oxygène inférieure à 95 % en air ambiant ou présentant d'emblée des signes de gravité sera orienté vers une prise en charge hospitalière. (86,106,107)

Dans les formes asymptomatiques à modérées sans signe de gravité, une prise en charge ambulatoire et un traitement symptomatique avec isolement au domicile et surveillance de l'apparition/évolution des symptômes est requise. Une surveillance renforcée est recommandée à l'encontre des personnes âgées et des personnes à risque de forme grave du fait d'un terrain particulier. Les patients à risque peuvent bénéficier de traitements curatifs (association d'antirétroviraux) afin de prévenir une évolution vers une forme plus sévère. Des traitements prophylactiques peuvent être instaurés sous conditions aux patients. (86,106,107)

Dans les formes sévères/critiques, la prise en charge est hospitalière. Une anticoagulation prophylactique doit être instaurée et maintenue compte tenu du risque thromboembolique associé à la maladie. La transplantation rénale doit être envisagée en cas d'insuffisance rénale aigüe. Les méthodes de ventilation non-invasives peuvent être utilisées chez les patients pour lesquels l'intubation n'est pas obligatoire. L'utilisation d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs est recommandée pour les patients oxygéno-dépendants. Une surveillance des signes de détresse respiratoire permettant le déclenchement rapide de mesures de ventilation mécanique invasive doit être effectuée. L'utilisation d'antibiotiques doit être considérée et réévaluée quotidiennement en cas de surinfection bactérienne. Enfin, la circulation extra corporelle avec membrane oxygénante doit être considérée en cas de détresse respiratoire réfractaire. (86,106,107)

C. Chronologie de la pandémie de SARS-CoV 2

Avec un premier cas détecté au début du mois de Décembre 2019 dans la province du Hubei en Chine, il n'a fallu que 3 mois pour que la Covid-19 devienne une pandémie d'ampleur historique, contaminant à ce jour près de 600 millions de personnes et responsable du décès de plus de 6 millions d'entre elles.

Les principales étapes de sa progression depuis sa découverte jusqu'à ce que l'OMS lui reconnaisse le statut de pandémie sont résumées dans la figure II.7. (9,10)

La souche sauvage de SARS-CoV 2 a subi de nombreuses mutations au cours des années suivantes, donnant de multiples variants dont quelques-uns furent retenus comme préoccupants de par leur virulence accrue et leur faculté toujours plus grande à échapper aux moyens de lutte mis en place par la communauté scientifique internationale (entre autres, les vaccins). On constate globalement un schéma récurrent où une souche prédominante pendant une période donnée va être rapidement remplacée par une souche variante (en quelques mois), la circulation de la souche précédente devenant alors anecdotique.

Quelques variants ont toutefois eu une faible circulation concomitante à la circulation d'une souche prédominante : c'est le cas notamment des variants Bêta et Gamma qui ont circulé à bas bruit au cours du premier semestre de 2021 alors que le variant Alpha représentait la très large majorité des séquences isolées à l'époque. Les périodes de prédominance des différents variants sont reprises dans la figure II.8. (11–13)

Les trois premiers cas de Covid-19 détectés en Europe ont été signalés en France, le 24 Janvier 2020. La situation mondiale laissant présager une urgence de santé publique d'ampleur internationale, la France élabore et déploie une stratégie de réponse sanitaire pour lutter contre la Covid-19, basée sur le dispositif ORSAN (plus particulièrement ORSAN-REB) dont l'objectif est d'organiser la montée en puissance du système de santé pour faire face aux situations sanitaires exceptionnelles. Cette stratégie décompose la réponse sanitaire en plusieurs phases (14) :

- Une phase d'endiguement consistant tout d'abord à freiner l'introduction du virus (phase 1) ainsi que sa propagation (phase 2) sur le territoire
- Une phase d'atténuation (phase 3) lors de l'atteinte du stade épidémique

La phase d'endigement nécessite la mise en place de mesures barrières vis-à-vis de la propagation du virus. Elle mobilise également des acteurs situés aux points d'entrée du territoire (aéroports, ports, ...) afin de limiter l'importation de SARS-CoV 2.

Cette phase s'appuie sur le dépistage des patients dont le cas est suspect, la prise en charge à l'échelle individuelle des cas possibles et confirmés dans des établissements habilités, la prise en charge des sujets contacts afin de limiter la transmission sur le territoire et la remontée des informations de terrain aux ARS qui pilotent le dispositif. (14)

La phase d'atténuation s'applique lorsque la circulation du virus sur le territoire devient épidémique. La logique de prise en charge ciblée et individuelle des cas cède la place à une logique d'action collective dont le but est de limiter les effets de l'épidémie. La mobilisation complète du système de santé dans toutes ses composantes est nécessaire et les acteurs de santé doivent pouvoir recourir à l'ensemble des ressources qu'ils sont en mesure de déployer. (14)

Afin d'utiliser au mieux les ressources disponibles et de limiter les conséquences de l'épidémie, une prise en charge adaptée est requise (cas sans facteur de gravité pris en charge en ambulatoire, cas avec signes de gravité pris en charge en établissements de santé) et une protection doit être mise en place vis-à-vis des populations les plus fragiles.

Les actions précoces menées par le gouvernement Français dans le cadre de la préparation à l'arrivée de l'épidémie sur le territoire sont résumées (de façon non exhaustive) dans la figure II.9. (14)

Pendant le premier semestre 2020, différentes mesures sont ainsi successivement adoptées (et résumées dans la figure II.10) pour limiter la propagation du virus au sein de la population, telles que la promotion de la prévention grâce à des gestes barrières basés sur l'hygiène et la distanciation physique/sociale, mais aussi des restrictions de plus en plus strictes pesant sur les événements et rassemblements, culminant avec l'entrée en vigueur du premier confinement national le 17 mars 2020, limitant les déplacements de la population au strict minimum (déplacements professionnels indispensables lorsque le télétravail n'est pas possible, approvisionnement en biens de première nécessité, urgences sanitaires, ...).

Parallèlement, d'autres mesures sont mises en place afin d'augmenter les capacités globales de prise en charge des établissements de santé, de diagnostic et la mise à disposition d'EPI aux professionnels de santé. (15–20)

Dès la fin de la première vague épidémique en mai 2020, un déconfinement progressif de la population est adopté, assouplissant peu à peu les diverses mesures prises au cours des mois précédents.

Cependant, la perspective d'une nouvelle vague se dessinant à l'automne 2020 impose l'instauration de l'obligation de port du masque dans les lieux clos puis d'un couvre-feu pour limiter la propagation du virus.

Ces mesures ne furent cependant pas suffisantes et un nouveau confinement aura lieu du 28 octobre au 28 novembre 2020. Un troisième et dernier confinement aura lieu en avril 2021 avant que cette mesure soit abandonnée. (15–20)

Suite à l'ouverture le 31 Mai 2021 de la vaccination anti-Covid à tout adulte sans condition, le pass-sanitaire entre en vigueur le 9 Juin 2021 comme une mesure subordonnant l'accès à certains lieux publics (hôpitaux, transports en commun ...) culturels (cinémas, théâtres, ...) ou sociaux (restaurants, ...) aux seuls individus à jour de leur vaccination contre SARS CoV 2 ou ayant effectué (dans des périodes de temps progressivement de plus en plus strictes) un test de dépistage certifié négatif par un professionnel de santé habilité. (15–20)

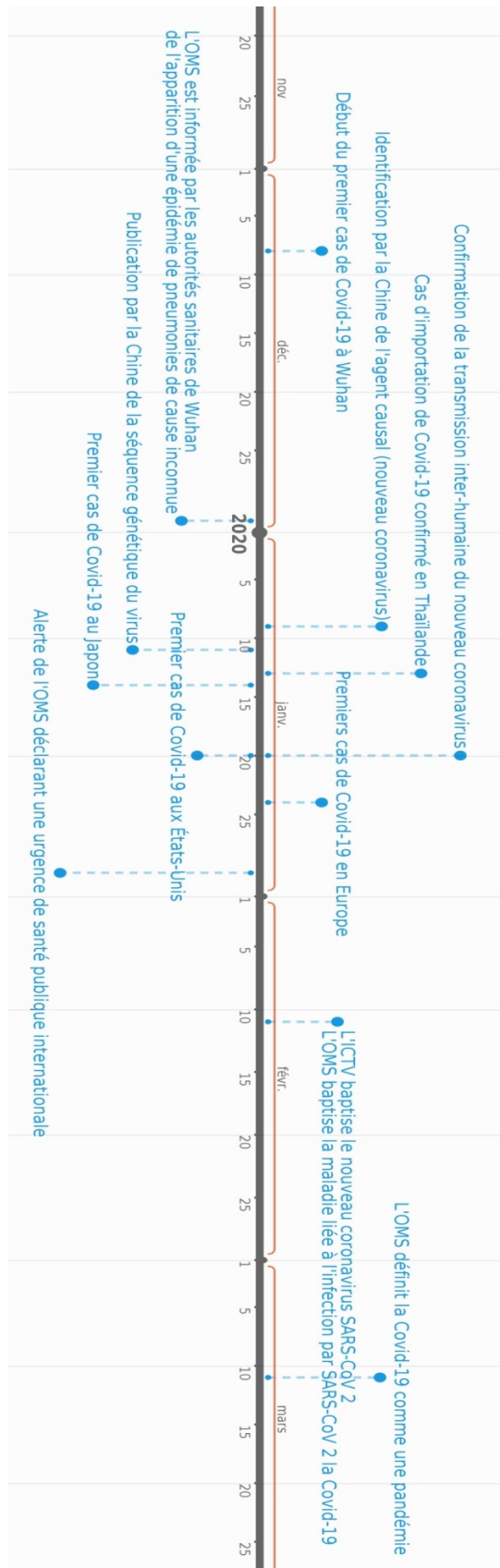


Figure II.7 – SARS-CoV 2 : De l'épidémie à la pandémie (9,10)

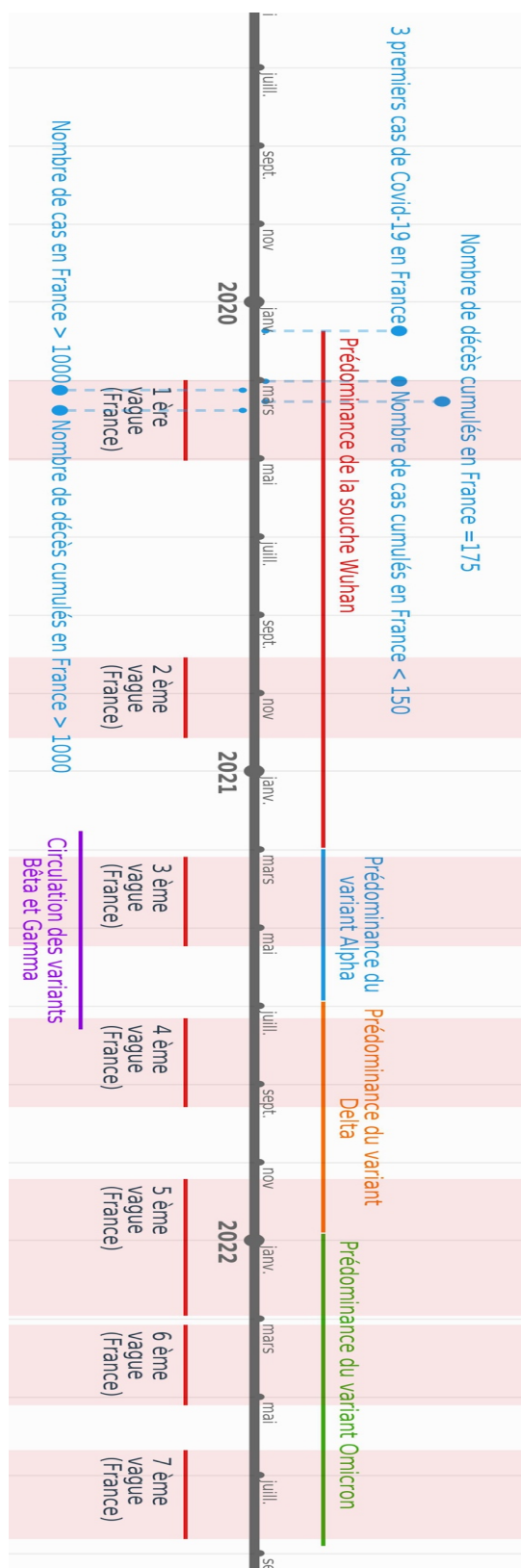


Figure II.8 – Périodes de prédominance des variants d'intérêt associés aux vagues épidémiques majeures (11–13)

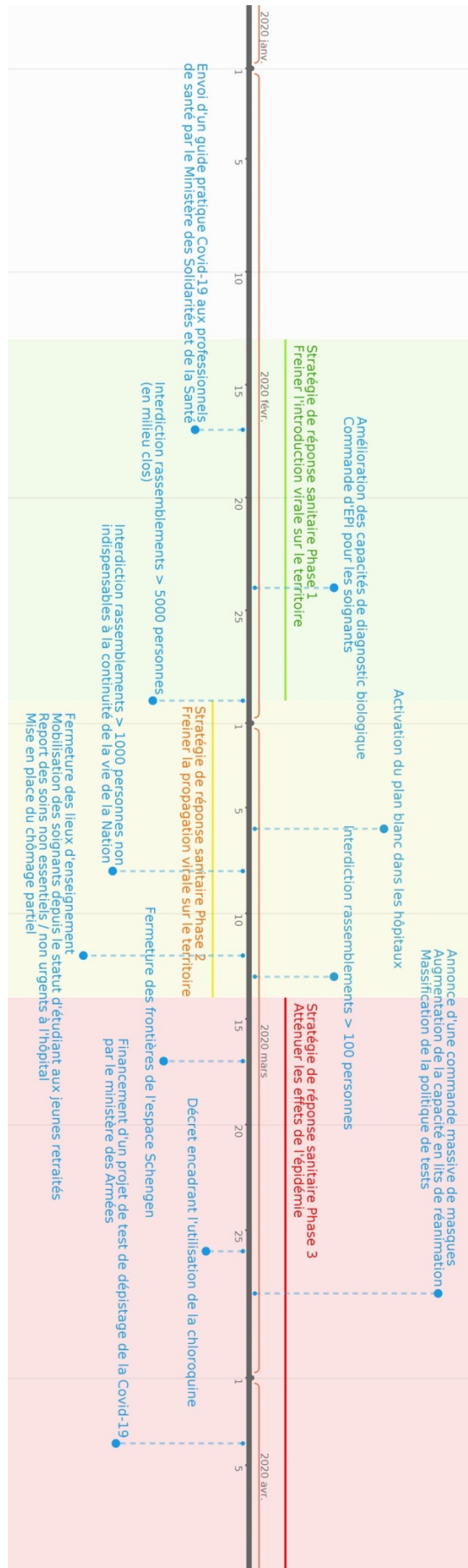


Figure II.9 – Phases précoces de la gestion de la crise sanitaire en France (14,15)

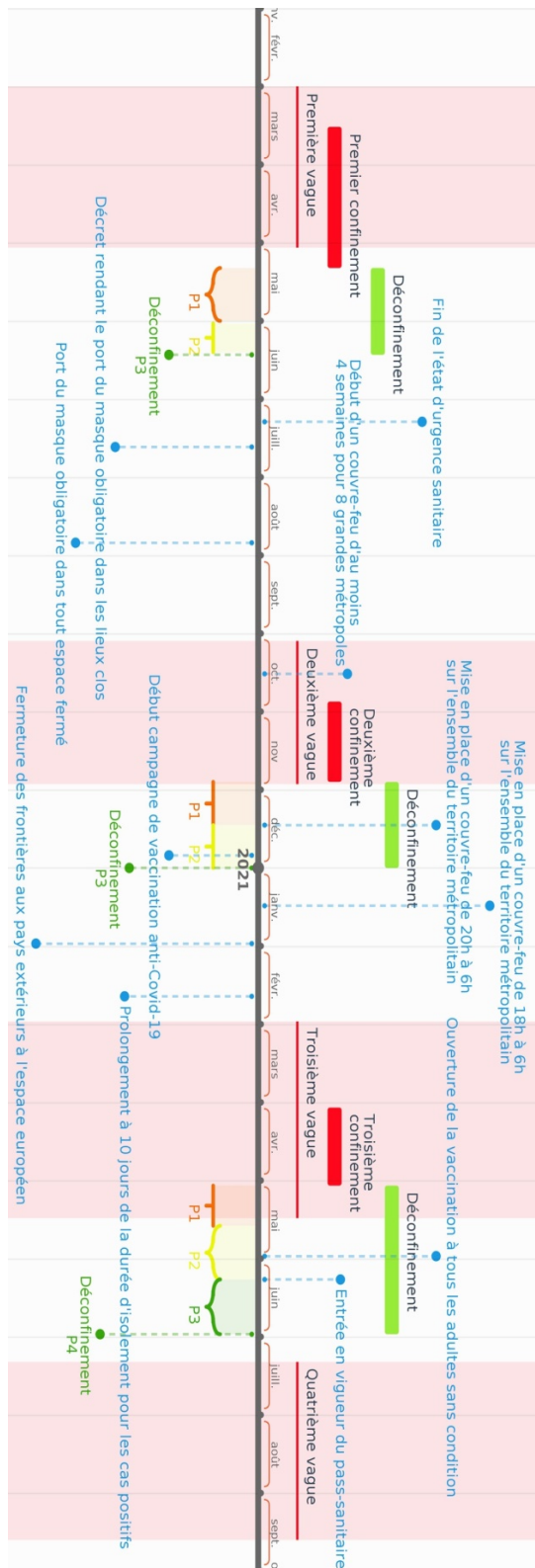


Figure II.10 – Mesures d'atténuation pour limiter l'impact de SARS CoV 2 sur le territoire

IV. SARS-CoV 2 et vaccination

A. Vaccins contre la Covid-19

1. Généralités

En France, 7 vaccins contre la Covid-19, de mécanismes d'action divers, sont autorisés (Tableau III.1). Tous partagent la même indication : l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 ; Mais tous ne s'adressent pas aux mêmes strates de la population. Les populations-cibles auxquelles chaque vaccin est associé ont évolué depuis le moment de leur mise sur le marché, notamment du fait d'enquêtes de pharmacovigilance. De plus, les formulations des vaccins et les références utilisées se sont adaptées à la circulation des variants du virus. Le 24 Juin 2022, le vaccin (Valneva®) a reçu une AMM pour la primovaccination des adultes âgés de 18 à 50 ans. Ce dernier n'est toutefois pas utilisé en France et ses caractéristiques ne seront pas développées. (42,44–48)

Nom Commercial	Fabricant	Mécanisme d'action
Jcovden®	Janssen	Vaccin à vecteur viral vivant non répliatif
Vaxzevria®	AstraZeneca	Vaccin à vecteur viral vivant non répliatif
Spikevax®	Moderna	Vaccin à ARNm
Comirnaty®	Pfizer / BioNtech	Vaccin à ARNm
Nuvaxovid®	Novavax	Vaccin à protéines recombinantes
VidPrevtyn Beta®	Sanofi Pasteur	Vaccin à protéines recombinantes
Valneva®	Valneva	Virus entier inactivé

Tableau III.1 - Vaccins contre la Covid-19 autorisés en France (42)

Ainsi, la plupart des vaccins utilisés pour lutter contre SARS-CoV 2 reposent sur l'innovation technique liée à l'utilisation d'ARN messagers vaccinaux, que ceux-ci soient délivrés aux cellules du patient au moyen de vecteurs viraux recombinants ou de nanoparticules lipidiques.

a) Les vaccins à vecteur viral

Les vaccins à vecteur viral vivant non répliquatif (Jcovden® et Vaxzevria®) fonctionnent en introduisant un ARN messenger codant pour la protéine S au sein de virus (typiquement, des adénovirus dans notre cas) modifiés pour que ceux-ci réalisent la transfection de ce fragment d'ARNm dans les cellules du patient (Voir figure III.1). Ces cellules vont alors exprimer localement la protéine S, stimulant une réponse immunitaire avec production d'anticorps et de cellules « pouvant contribuer à la protection contre la Covid-19 ». Les vecteurs utilisés sont non répliquatifs : ils ont été modifiés pour ne pas se répliquer eux-mêmes. Le génome de l'hôte n'est pas modifié. La séquence codante d'ARNm utilisée peut avoir été modifiée ou non pour stabiliser la protéine spike produite dans une conformation donnée. (21,42,108,109)

Les vaccins à vecteur viral ne sont plus utilisés en France. Ils étaient à l'origine indiqués pour la vaccination des adultes uniquement. Dans le cas de Jcovden®, sa place dans la campagne vaccinale a été revue le 25 février 2022 de sorte à ce qu'il ne soit plus destiné qu'aux seuls patients à risque de forme grave de la Covid-19 présentant une contre-indication à un vaccin à ARN messenger. Cette décision de suspension temporaire fait suite à la publication d'une étude scientifique suggérant une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire chez les adultes de moins de 75 ans dans les semaines suivant l'administration de vaccins à adénovirus. Bien que des travaux complémentaires soient nécessaires pour confirmer les résultats de cette étude, la décision de suspendre temporairement l'utilisation du Jcovden® a été prise, en application du principe de précaution (les données de pharmacovigilance disponibles à l'échelle mondiale liées à l'administration de plus de 38 millions de doses se voulant rassurantes). Vaxzevria® était lui aussi uniquement indiqué pour un usage dans la population adulte de plus de 18 ans.

Suite à la survenue d'évènements thrombotiques pouvant lui être liés, la HAS a recommandé le 19 Mars 2021 que les deux vaccins à vecteur adénoviral ne soient plus utilisés que chez les sujets de plus de 55 ans. Depuis Juillet 2021, Vaxzevria® a déserté les plateformes de commande destinées aux professionnels de santé et n'est plus utilisé en France. De grands nombres de doses du vaccin d'AstraZeneca alimentent cependant la plateforme COVAX, dont le rôle est notamment d'assurer un accès équitable aux vaccins, en tant que dons de la France vis-à-vis de pays dont la situation économique est plus précaire. (42,45,48,110–114)

b) Vaccins à ARNm

Les vaccins dits à ARNm (Spikevax® et Comirnaty®) reposent sur le même principe d'introduction dans les cellules du patient d'une séquence d'ARNm codant pour la protéine spike de SARS-CoV 2 afin que cette protéine soit exprimée plus ou moins localement (cellules proches du point d'injection et ganglions lymphatiques drainant la région de l'injection) et induise une réponse immunitaire humorale et cellulaire « pouvant contribuer à la protection contre la Covid-19 » (Voir Figure III. 2). La méthode utilisée pour la transfection est différente des vaccins à vecteur viraux cependant : elle repose sur l'encapsulation de l'ARNm dans des nanoparticules lipidiques qui vont délivrer l'ARNm vaccinal dans le cytoplasme des cellules hôtes. Les ARNm utilisés sont non répliatifs. Ils ne sont pas intégrés au génome de l'hôte, ne pénètrent pas le noyau cellulaire et leur expression est transitoire. A noter que pour les deux vaccins, la séquence codante de la protéine spike a été modifiée avec la substitution de deux résidus proline dans les séquences héptamériques répétées afin de maintenir la protéine spike en conformation pré-fusion pour une meilleure antigénicité. (22,42,115,116)

Les vaccins à ARNm sont à l'heure actuelle ceux dont les indications sont les plus larges : Comirnaty® et Spikevax® sont potentiellement utilisables dès les âges respectifs de 5 et 6 ans. En pratique, selon une recommandation de la HAS du 8 Novembre 2021, il est recommandé que Spikevax® ne soit pas administré aux patients âgés de moins de 30 ans lorsque l'utilisation de Comirnaty® est possible, du fait d'un risque de myocardite lié à

l'utilisation du vaccin de Moderna dans cette population. A noter toutefois que cet évènement est peu fréquent et d'évolution favorable. (42,44,47,117,118)

c) Vaccins à protéines recombinantes

Le mécanisme d'action de ces vaccins est celui des vaccins classiques, présenté plus avant. Ils sont représentés par Nuvaxovid® et VidPrevtyl Beta®. (42)

Nuvaxovid®, originellement indiqué uniquement chez l'adulte, a reçu le 22 Juin 2022 une extension d'indication pour un usage pédiatrique chez les 12-17 ans. Ce vaccin peut être utilisé chez toute personne en faisant explicitement la demande, qu'elle présente une contre-indication aux autres vaccins disponibles ou qu'elle refuse l'utilisation de vaccins à ARNm. Vidprevtyl Beta® n'a pas d'indication en primo-vaccination. Il ne peut être utilisé que dans le cadre du rappel vaccinal et seule une utilisation est permise pour un patient donné. (42,46,117)

Vecteur viral : virus rendu inoffensif pour l'humain, auquel le gène de la protéine "spike" du SARS-CoV-2 a été ajouté.

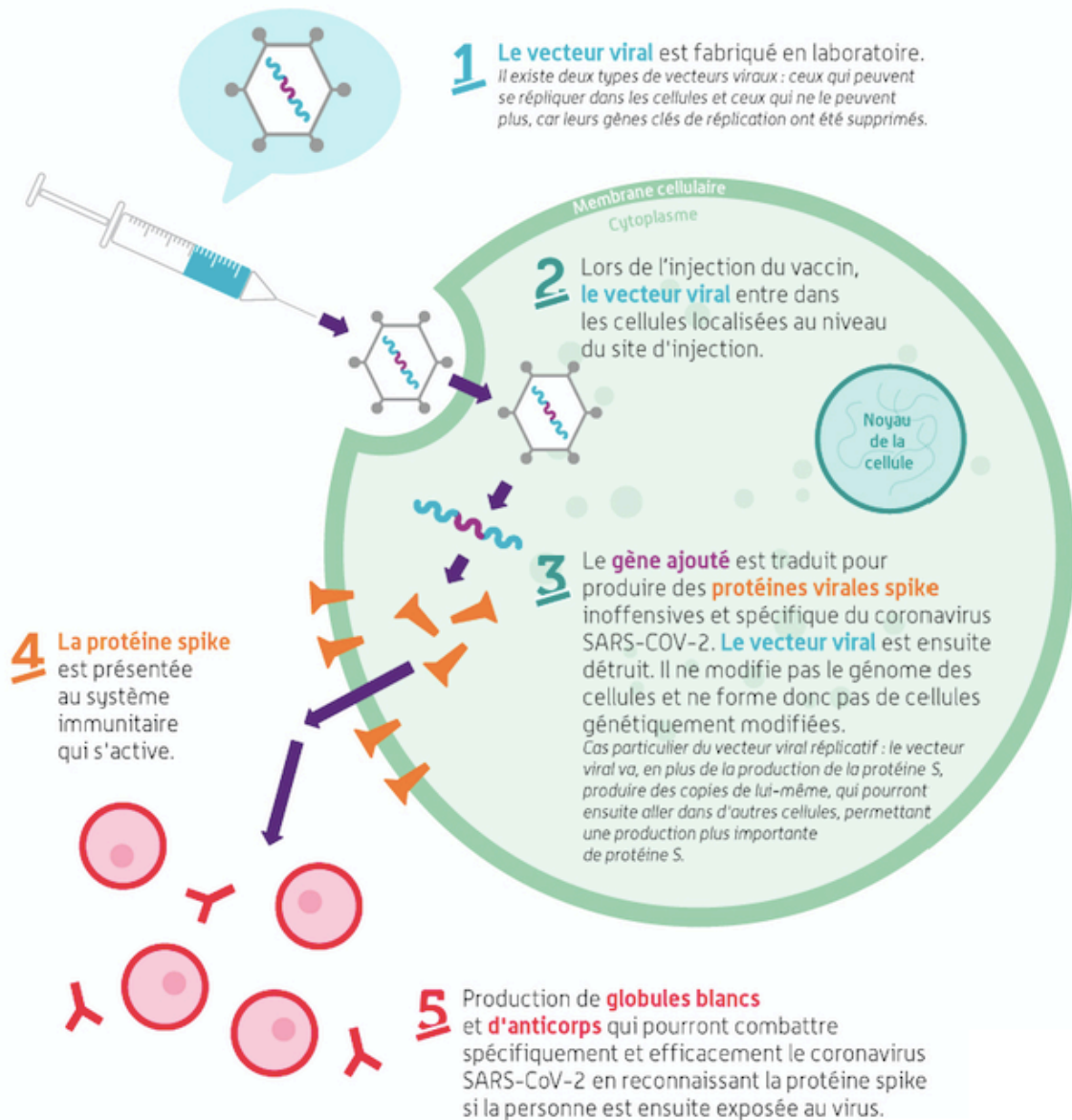


Figure III.1 – Mécanisme d'action des vaccins à vecteur viral (21)

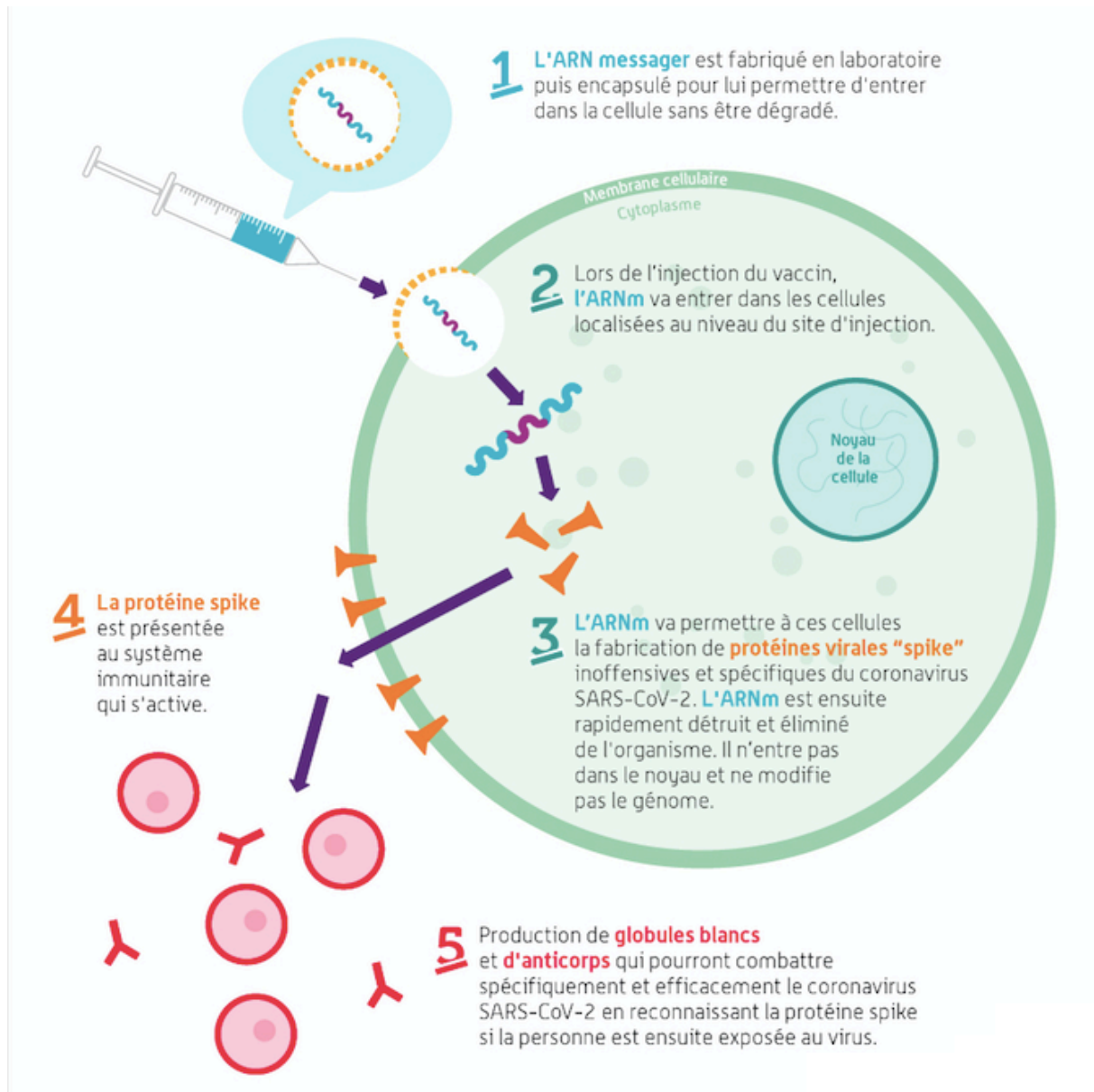


Figure III.2 – Mécanisme d'action des vaccins à ARNm (22)

Remarque : Les vaccins à ARNm et à vecteur viral non répliquatif suivent un modèle associant un immunogène (ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques pour les vaccins ARNm ou adénovirus recombinant pour les vaccins à vecteur viral) à un ensemble de stabilisants (stabilisation du pH, de la force ionique, ...), différents selon le vaccin considéré quoique relativement comparables entre eux pour un type de vaccin donné. On remarque que parmi les excipients faisant partie de leurs formulations, aucun ne joue le rôle d'adjuvant. (44,45,47,48,119)

Cela n'est toutefois pas le cas pour Nuvaxovid®, dont la nature ne permet pas une stimulation satisfaisante du système immunitaire sans l'utilisation d'un adjuvant. Ainsi, outre la protéine S recombinante de SARS-CoV 2, Nuvaxovid® comprend 50 microgrammes de l'adjuvant Matrix-M®, lequel correspond à des nanoparticules composées de saponine extraite du bois de Panama (*Quillaja saponaria*) associée à du cholestérol et des phospholipides. Son action permet d'augmenter les réponses Th1 et Th2 et induire la production d'anticorps de classes diverses. VidPrevtyn Bêta® devra également et pour les mêmes raisons être associé à l'adjuvant AS03. (46,120)

2. Efficacité

Afin d'apprécier l'efficacité d'un vaccin, une comparaison est réalisée vis-à-vis des risques relatifs d'infection observés dans deux groupes : le groupe des individus non-vaccinés (ou placebo au cours d'essais cliniques) d'une part et le groupe des vaccinés d'autre part. L'efficacité d'un vaccin s'exprime sous la forme d'un pourcentage correspondant à la réduction du risque de contracter l'infection lorsqu'on est vacciné par rapport à un sujet non vacciné. L'évaluation de l'efficacité d'un vaccin peut concerner son efficacité potentielle lorsque cette évaluation est effectuée au cours d'essais cliniques contrôlés (échantillon sélectionné) ou son efficacité réelle lorsque la mesure porte sur les performances du vaccin en population générale. (121)

L'efficacité potentielle des cinq principaux vaccins utilisés en France (pour rappel Jcovden®, Vaxzevria®, Comiraty®, Spikevax® et Nuvaxovid®) a été déterminée au moyen d'essais cliniques de méthodologies très comparables (en double aveugle, randomisés et contrôlés contre placebo). Il existait toutefois des points de divergence : la plupart des essais étaient multicentriques et les durées de suivi des patients allaient de 2 à 24 mois après l'injection de la dernière dose. Dans tous les essais, le schéma vaccinal testé correspondait au schéma de primo-vaccination associé à chaque vaccin (dose unique pour Jcovden®, deux doses séparées de 28 jours pour Spikevax®, ...). Le nombre de sujets inclus variait d'une étude à l'autre (approximativement entre 25 000 et 40 000 sujets), mais la plupart des études présentait autour de 80 % de patients âgés de 18 à 64 ans, avec souvent un âge médian situé en début de cinquantaine.

La part de sujets porteurs à l'inclusion de comorbidités considérées comme à risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19, lorsqu'elle était indiquée, était très variable d'un essai à un autre, allant d'environ 40 % à environ 95 %. Toutefois, la définition et le spectre de ces comorbidités étaient relativement comparables d'un essai à l'autre (obésité, diabète, pathologies chroniques affectant la sphère cardio-vasculaire ou respiratoire, ...).

A l'exception de Vaxzevria® qui a montré une différence minime sur ce paramètre, tous les essais concluent qu'il existe une similitude dans l'efficacité vaccinale, indépendamment du genre, de l'ethnie ou de l'existence de comorbidités. (44–48)

Le profil des sujets exclus de ces études était très similaire d'un essai à l'autre : il s'agissait globalement de sujets en situation d'immunodépression ou ayant reçu dans les mois précédents des traitements entraînant une immunodépression, des femmes enceintes et des personnes ayant un antécédent d'infection par SARS-CoV 2. (44–48)

Les données d'efficacité des vaccins rassemblées au cours des essais cliniques permettent de discerner certaines tendances. Tout d'abord, pour les vaccins dont le protocole permettait l'étude de cette donnée, on constate une dissociation entre les efficacités observées pour la prévention des formes symptomatiques et celles mesurées dans la prévention des formes graves, les efficacités dans les formes sévères étant généralement élevées et parfois nettement supérieures à celles observées dans la prévention de la Covid-19 symptomatique. Certains essais ne permettaient pas d'observer un seul cas sévère dans le pool des patients vaccinés, ce qui laisse à penser que l'échantillon choisi était de taille trop réduite pour permettre une mesure précise de ce paramètre, un vaccin efficace dans 100 % des cas étant hors de propos, situation de terrain à l'appui. Ensuite, on peut constater que les vaccins à ARNm et à protéines recombinantes ont des taux d'efficacité contre les formes symptomatiques élevés (généralement > 90 %) et bien supérieurs à ceux observés pour les vaccins à vecteur viral (efficacité < 75 %). Globalement, quel que soit le vaccin considéré, une importante protection est fournie à l'encontre des formes sévères, même si les vaccins à ARNm sont nettement supérieurs aux autres dans ce domaine (avec une efficacité > 95 % par exemple pour Comirnaty®). L'efficacité dans la prévention des infections asymptomatiques

est un paramètre qui n'a été évalué que pour Jcovden® et qui montrait des résultats assez faibles (28,9 % dans les données actualisées au premier semestre 2021).

De même, l'efficacité du schéma de primo-vaccination sur certains variants spécifiques n'a été évaluée que pour Jcovden® et semble indiquer une réduction considérable de l'efficacité vaccinale au fur et à mesure qu'apparaissent de nouveaux variants. On constate nettement sur ces dernières données le fossé existant entre l'efficacité contre les formes asymptomatiques et contre les formes sévères, ces dernières conservant un niveau de réduction du risque plus élevé. (44–48)

Toutefois, compte tenu du fait que ces données proviennent d'essais sur une population réduite et sélectionnée, nous nous montrerons prudents quant à leur interprétation et au sens qu'il convient de leur donner, les considérant comme un signal soulevant deux questions dont les réponses ne pourront être obtenues qu'au moyen d'investigations additionnelles spécifiques : l'évaluation de la capacité réelle d'un vaccin donné à prévenir la transmission de SARS-CoV 2 dans la population générale et la détermination actualisée pour chaque vaccin de l'efficacité en fonction du variant circulant. En effet, il faut souligner que l'interprétation des données d'efficacité est complexifiée par la nature changeante de la cible des vaccins, différents variants aux propriétés moléculaires propres s'étant succédés au fil du temps et dont on suspecte que les mutations permettent l'échappement des versions les plus récentes du virus à la protection octroyée par les vaccins.

Concernant l'efficacité en population réelle, le recoupement de plusieurs études et rapports permet de distinguer plusieurs paramètres affectant l'efficacité vaccinale. Cette efficacité semble influencée par (liste non exhaustive) (122–127) :

-La forme clinique de Covid-19 : la protection octroyée par la vaccination (sans rappel) tend à être supérieure à l'encontre des formes graves (90 % et plus) par rapport aux seules formes symptomatiques (85 % selon la Drees). Dans les situations induisant une diminution de l'efficacité vaccinale, l'efficacité contre les formes sévères subit une réduction moindre par comparaison à l'efficacité contre les formes symptomatiques (122–127) ;

-Le vaccin utilisé : si la protection octroyée contre les formes sévères a été jugée équivalente entre les vaccins Comirnaty®, Spikevax® et Vaxzevria® avec une réduction du

risque de forme grave (comprenant le risque d'hospitalisation et de décès) supérieure à 90% dès 14 jours après la complétion du schéma de primovaccination, le vaccin Jcovden® a montré une efficacité moindre, calculée à 59 %. Les études ayant permis d'aboutir à cette conclusion ont été conduites par l'observation de données obtenues lors du premier semestre 2021 (122–127) ;

-Spécificités propres au patient : des disparités mineures (d'environ 5%) dans l'efficacité vaccinale existent en fonction de l'âge du patient, les âges les plus élevés étant associés à une moindre efficacité. En revanche, dans les situations associées à une diminution plus marquée de l'efficacité vaccinale, les sujets les plus âgés pourront présenter des efficacités vaccinales contre les formes symptomatiques et sévères inférieures de 15 à 20 % par rapport aux classes d'âges les plus jeunes. Il n'y a cependant pas de notion d'une réduction de l'efficacité vaccinale chez les patients présentant des comorbidités (122–127) ;

-Le variant viral prédominant sur la période d'étude considérée : la circulation des variants Delta et Omicron est associée à une diminution de l'efficacité vaccinale (Évaluation réalisée dans le cadre des injections de rappel avec Comirnaty® et Spikevax® sur la période allant du 15 septembre 2021 au 31 Janvier 2022). L'efficacité des vaccins à ARNm concernant le risque d'hospitalisation, supérieure à 90% avant la circulation du variant Delta sur la base d'un simple schéma de primovaccination passe à 83 % sur la durée globale de l'étude. Cette efficacité décroît dans les mois suivants plus ou moins rapidement selon le variant prédominant (3 à 4 mois pour atteindre les valeurs plancher). Le variant Omicron semble occasionner une réduction d'efficacité plus importante que le Delta (122–127) ;

-Le délai depuis la dernière dose effectuée : si les premières études ne semblaient pas constater de diminution de l'efficacité vaccinale au-delà de 4 mois après la dernière dose complétant le schéma de primovaccination, une observation à 6 mois après la dernière dose a permis de constater une importante diminution de l'efficacité contre les formes symptomatiques, diminution beaucoup plus légère en ce qui concerne l'efficacité contre les formes sévères mais marquée pour les sujets les plus âgés. L'hypothèse avancée pour expliquer cette diminution est l'influence conjointe de l'échappement immunitaire lié à la variabilité de la souche virale d'une part, et la diminution de la protection immunitaire au cours du temps d'autre part (122–127) ;

- Le recours à une dose de rappel : en règle générale, l'administration d'une dose de rappel à la suite de la complétion du parcours vaccinal initial permet de restaurer des niveaux élevés de protection, tant dans les formes symptomatiques que sévères. Dans une période de circulation quasi exclusive du variant Omicron, l'efficacité de différents schémas vaccinaux a été testée avec les vaccins Jcovden®, Comirnaty® et Spikevax®. La primovaccination seule par Jcovden® et même le rappel homologue par une deuxième dose ne permettent pas d'atteindre une efficacité de 30% contre les formes symptomatiques (< 20 % en cas d'observation du seul schéma de primovaccination par une unique dose de Jcovden®). Un schéma de primovaccination par Jcovden® associé à un rappel hétérologue avec l'un ou l'autre des vaccins ARNm sus-cités permet d'atteindre une efficacité d'environ 60 % qui montrera un léger déclin entre 2 et 4 mois suivant le rappel, restant tout de même au-dessus de 50%. La protection la plus haute et la plus durable est observée pour les schémas associant une primovaccination ainsi qu'une dose de rappel homologue ou hétérologue à base de vaccins ARNm, atteignant près de 70% au pic d'efficacité et ne descendant pas sous 60% entre 2 et 4 mois suivant l'injection de la dose de rappel. (126,127)

3. Sécurité

Depuis le 27 Décembre 2020, une vaste campagne de vaccination s'est engagée en France afin de répondre à la pandémie liée à SARS-CoV 2. Ainsi, au 21 Juillet 2022, près de 148 millions d'injections ont été réalisées, réparties entre 5 spécialités (Voir Tableau III.2) (23,43).

Vaccin	Nombre d'injections réalisées (%)
Comirnaty®	>115 123 000 (78 %)
Spikevax®	>23 859 700 (16 %)
Vaxzevria®	>7 860 700 (5%)
Jcovden®	>1 088 600 (0,7 %)
Nuvaxovid®	>28 200 (0,2 %)
Total	>147 960 500

Tableau III.2 – Répartition par spécialité du nombre d'injections vaccinales réalisées au 21/07/2022 (43)

Les vaccins, comme n'importe quelle autre classe médicamenteuse, peuvent être responsables d'effets indésirables. C'est pourquoi, comme tout médicament, ils sont soumis à une pharmacovigilance reposant sur la notification d'effets indésirables. (70,128) Dans le cas des vaccins contre la Covid-19 mentionnés plus haut, 175 474 cas d'effets indésirables ont été déclarés depuis le début de la vaccination, correspondant pour 76 % d'entre eux à des réactions non graves et pour les 24 % restants à des effets indésirables graves. La déclaration d'un effet indésirable, qu'il soit grave ou non, ne permet cependant pas de présumer de l'imputabilité au vaccin, laquelle ne pourra être déterminée qu'après une expertise médicale. L'analyse collégiale par un comité de suivi des cas signalés permet de distinguer 3 types de signaux (événement à surveiller, signal potentiel, signal confirmé) en fonction notamment du lien de causalité entre l'administration du vaccin et l'apparition de l'effet indésirable signalé. (43,128)

Pour rappel, un effet indésirable est considéré comme grave lorsqu'il est léthal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou qu'il entraîne une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou qu'il provoque ou prolonge une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. (129)

On constate qu'en France, 94 % des injections ont été réalisées à partir de vaccins à ARNm (dont 80 % avec Comirnaty® ; voir tableau III.3). La tendance à occasionner des effets indésirables graves semble relativement homogène, exception faite de Jcovden® qui paraît se démarquer avec une proportion plus élevée de cas graves par comparaison aux autres vaccins. (43)

Vaccin	Nombre d'injections réalisées (%) au 21/07/2022	Cas déclarés depuis le début de la vaccination	% Cas graves
Comirnaty®	>115 123 000 (78 %)	113 510	25
Spikevax®	>23 859 700 (16 %)	29 901	19
Vaxzevria®	>7 860 700 (5%)	30 351	23
Jcovden®	>1 088 600 (0,7 %)	1 655	36
Nuvaxovid®	>28 200 (0,2 %)	57	26

Tableau III.3 – Nombre de cas d'effets indésirables déclarés par spécialité et proportion de cas graves associés (43)

Les profils des effets indésirables très fréquents (fréquence > 10 %) et fréquents (de fréquence comprise entre 1 % et 10 %) liés aux vaccins contre la Covid-19 sont très similaires. Tous sont susceptibles de provoquer des céphalées, des troubles digestifs (à type de nausées, vomissements, voire diarrhées pour certains), des troubles musculo-squelettiques (arthralgies, myalgies) et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (Fièvre, frissons, fatigue voire asthénie ou syndrome pseudo-grippal ; Signes locaux d'inflammation tels que rougeur, sensibilité/douleur, gonflement...). (44–48)

Les autres effets observés au cours des essais cliniques se manifestaient chez moins d'un pour cent des patients ou leur fréquence ne pouvait être déterminée (réactions anaphylactiques par exemple). (44–48)

Parmi les effets indésirables très fréquents et fréquents, certains vaccins vont également présenter quelques particularités propres : lymphadénopathies axillaires pour Spikevax®, thrombocytopénies pour Vaxzevria®, malaises pour Vaxzevria® et Nuvaxovid® ... (44–48)

Les enquêtes de pharmacovigilance réalisées en France depuis le début de la vaccination ont permis de déceler et d'associer à chaque vaccin des effets indésirables constatés en population générale et qui n'avaient pas été détectés au cours des essais cliniques (Tableau III.4). (43–48)

Concernant les effets indésirables graves rapportés, la majorité d’entre eux s’inscrivent dans un nombre réduit de classes d’organes, principalement troubles généraux et anomalies au site d’administration, affections du système nerveux central, affections cardiaques et affections vasculaires (Voir Tableau III.5). (43–48)

Vaccin	Signaux confirmés par les CRPV référents
Comirnaty®	Myocardites / Péricardites Hypertension artérielle
Spikevax®	Érythème polymorphe Myocardites / Péricardites Hypertension artérielle Réaction retardée
Vaxzevria®	Thrombose associée à une thrombocytopénie Syndrome pseudo-grippal Syndrome de fuite capillaire Syndrome de Guillain-Barré Thrombopénie immunitaire Paralysie faciale Myélite transverse
Jcovden®	Thrombose associée à une thrombocytopénie Syndrome de fuite capillaire Syndrome de Guillain-Barré / Polyradiculonévrite Thrombopénie immunitaire Thromboembolie veineuse Myélite transverse
Nuvaxovid®	Paresthésie / Hypoesthésie Anaphylaxie

Tableau III.4 – Signaux d’effets indésirables associés aux vaccins contre SARS-CoV 2 confirmés par les enquêtes de pharmacovigilance (43)

Vaccin	Principales classes d'organes atteintes par des effets indésirables graves (% des EI graves)*	Principales manifestations associées
Comirnaty®	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles généraux et anomalies au site d'administration (41,8%) -Affections du SNC (22,5%) -Troubles musculo-squelettiques (12,3%) -Troubles gastro intestinaux (12,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> -Réactogénicité -Hypersensibilité/ Anaphylaxie -Paralysies faciales -AVC ischémiques -Convulsions -Arthralgies -HTA -Myocardites
Spikevax®**	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles généraux et anomalies au site d'administration -Affections du SNC -Affections cardiaques 	<ul style="list-style-type: none"> -Réactogénicité -Paralysie faciale -Accident ischémique cérébral -Péricardite -Myocardite -HTA
Vaxzevria®	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles généraux et anomalies au site d'administration (31,5 %) -Affections du SNC (15,2 %) -Affections vasculaires (10,0%) -Affections gastro-intestinales (8,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> -Syndromes pseudo-grippaux -AVC -Thromboses veineuses profondes sans embolie pulmonaire -Vascularites cutanées
Jcovden®	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles généraux et anomalies au site d'administration (27,7 %) -Affections du système nerveux (17,9 %) -Affections vasculaires (9,3 %) 	<ul style="list-style-type: none"> - AVC -Évènements thrombo- emboliques veineux
Nuvaxovid®	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles généraux et anomalies au site d'administration (25,0%) -Affections du SNC (20,8 %) -Affections cardiaques (20,8 %) 	<ul style="list-style-type: none"> -Réactogénicité -Convulsions -Péricardites -Arythmie cardiaque

**En tenant compte du fait qu'un même signalement comportait fréquemment plus d'un effet indésirable **Fréquence précise de l'atteinte de chaque classe d'organe non disponible*
Tableau III.5 – Répartition par SOC des effets indésirables graves des vaccins (43–48)

B. Politique vaccinale

Les objectifs de santé publique globaux de la vaccination contre la Covid-19 sont :

- La protection contre l'infection et la réduction du risque de contracter la maladie ou la limitation de ses conséquences ;
- Freiner la transmission du virus au sein de la population dans une optique de contrôle de l'épidémie ;
- Le maintien des activités vitales au fonctionnement du pays. (23,130,131)

La stratégie vaccinale concernant la Covid-19 a été élaborée au cours de l'année 2020, plusieurs mois avant le début de la campagne de vaccination, de sorte à pouvoir encadrer l'utilisation des vaccins dès leur arrivée sur le marché. Néanmoins, certains éléments contextuels susceptibles de moduler et d'orienter cette stratégie vers différents scénarii doivent être pris en compte concernant cette période :

-Fin Novembre 2020 (soit un mois avant le début de la campagne de vaccination) l'efficacité des vaccins sur les formes symptomatiques et sur la transmission n'étaient pas encore tout à fait déterminées, de même que le rapport bénéfice /risque concernant les différentes strates de la population

-La disponibilité des doses allait naturellement être limitée en comparaison de la demande, élément pris en compte dans cette stratégie car ne permettant pas d'obtenir initialement une couverture vaccinale suffisante pour l'induction d'une immunité collective. (23,130,131)

La HAS a mentionné que « la perspective de stratégie vaccinale visant à contrôler l'épidémie ne pourra être mise en œuvre qu'une fois que les vaccins auront démontré une efficacité possible sur la transmission et dès lors que la disponibilité des vaccins sera importante ». (23,130,131)

Ainsi, des objectifs initiaux furent dégagés dans un premier temps : réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs, décès) et maintenir le système de santé ainsi que les activités essentielles du pays en période épidémique. (23,130,131)

La stratégie a donc été développée en conséquence, prévoyant une mise à disposition hiérarchisée des vaccins auprès des différentes strates de la population en fonction des possibilités d'approvisionnement, privilégiant dans un premier temps celles et ceux les plus à risque de développer une forme grave ou de décéder de la Covid-19 que ce soit du fait d'un terrain particulier ou d'une situation à haut risque de contamination ou de transmission (professionnels de santé par exemple), en conformité avec les objectifs initiaux présentés plus haut. (23,130,131)

Les toutes premières strates ayant pu bénéficier de la vaccination à cet égard ont été les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées, les résidents en service de long séjour (EHPAD, USLD) et les professionnels eux-mêmes à risque accru de forme grave ou de décès exerçant dans ces établissements. Au fur et à mesure que la disponibilité en doses augmentait, la hiérarchisation de la distribution des doses s'est faite au regard de 2 critères principaux : principalement l'âge (attendu que celui-ci constitue le principal facteur de risque associé aux formes graves/fatales) mais également l'existence de facteurs de risques tels que des comorbidités. Ainsi, ce fut le tour des patients âgés de 75 ans et plus, puis celui des 65-74 ans, la priorité étant donnée aux patients de ces tranches d'âges ayant un terrain favorisant. En parallèle, les professionnels de santé de 50 ans et plus et/ou présentant une/des comorbidité.s étaient également éligibles à la vaccination. L'attribution hiérarchisée des doses disponibles s'est poursuivie de la sorte privilégiant d'abord les plus vulnérables et les plus exposés jusqu'à concerner les tranches de la populations comprises entre 18 et 50 ans et non ciblées antérieurement. (23,130,131)

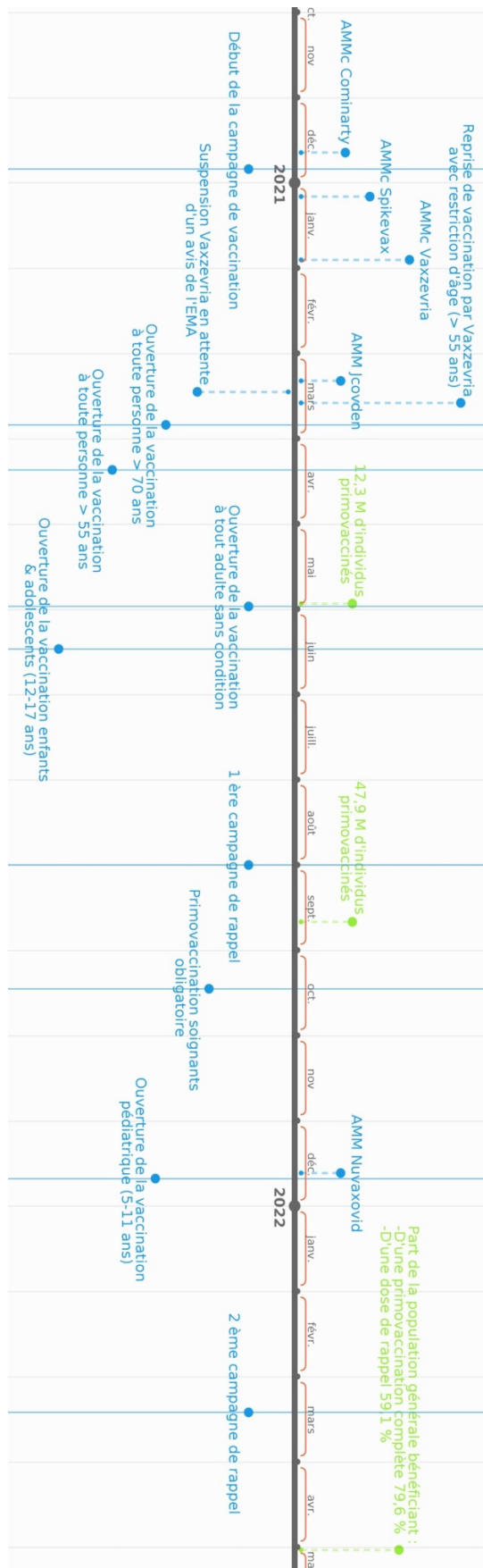


Figure III.3 – Grandes étapes de la vaccination contre la Covid-19 en France (11,15,23–34)

V. Vaccinosepticisme / hésitation vaccinale

A. Définition

En 2015, le groupe de travail SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on immunization) mis en place au sein de l’OMS propose au terme de ses délibérations la définition suivante de l’hésitation vaccinale : l’hésitation vaccinale fait référence au retard dans l’acceptation de la vaccination ou au refus de celle-ci en dépit de la disponibilité de services de vaccination. L’hésitation vaccinale est un phénomène complexe et spécifique au contexte dans lequel elle s’inscrit, variant selon le temps, le lieu et les vaccins. Elle est influencée par des facteurs tels que la confiance, la commodité et la complaisance. (35)

La compliance thérapeutique dans le domaine de la vaccination ne repose pas sur une binarité entre acceptation systématique et refus systématique des vaccins. L’hésitation vaccinale décrit un ensemble hétérogène correspondant au continuum reliant ces deux positions extrêmes, comme représenté dans la figure IV.1. (35)

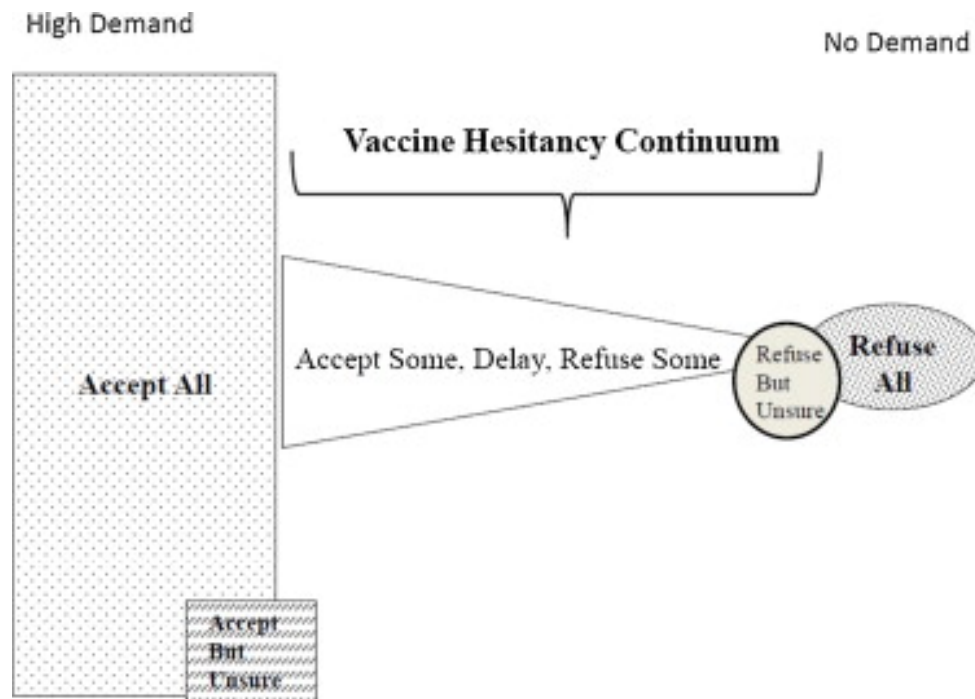


Figure IV.1 – Le continuum de l’hésitation vaccinale (35)

Dans la majorité des populations, l'acceptation de la vaccination est la norme. Toutefois, des doutes peuvent exister, aussi bien chez ceux acceptant les vaccins que ceux les refusant. Ces doutes peuvent être mis de côté par ceux qui les éprouvent, se faisant malgré tout vacciner, tout comme ils peuvent conduire à un retard de vaccination ou au refus de certains vaccins, voire tous (dans les cas les plus extrêmes). Ainsi, quatre principaux types d'acteurs ont été décrits :

- Les partisans qui acceptent et soutiennent sans condition les recommandations vaccinales ;

- Les prudents qui acceptent la plupart des recommandations vaccinales tout en exprimant certaines préoccupations (par exemple concernant de possibles effets secondaires) ;

- Les sceptiques qui acceptent seulement certaines recommandations vaccinales et rejettent les autres ;

- Les opposants qui rejettent en bloc la plupart des recommandations vaccinales.

(35,132,133)

Comme mentionné précédemment, l'hésitation vaccinale est un phénomène complexe où le jugement individuel est fondé sur des croyances inspirées de faits réels comme de perceptions subjectives (et parfois erronées) concernant de nombreux déterminants. Le « modèle des 3 C » retenu lors de la définition de ce phénomène par le groupe de travail de l'OMS tente de regrouper ces facteurs en 3 catégories :

- Le facteur confiance, qui se décline en plusieurs aspects comme la confiance en l'efficacité et la sécurité des vaccins, la confiance vis-à-vis du système qui les encadre (y compris la fiabilité et la compétence des services et des professionnels de santé), ou encore, la confiance concernant les motivations des décideurs de santé publique choisissant les vaccins requis.

- La complaisance est liée à ce que le risque émanant de maladies pouvant être prévenues par la vaccination est perçu comme faible, la vaccination n'apparaissant alors pas comme une action préventive nécessaire. De manière paradoxale, la complaisance et parfois l'hésitation vaccinale peuvent naître du succès des programmes de vaccinations car certains sujets vont mettre en balance les risques propres à la réalisation d'un vaccin donné protégeant d'une pathologie dont l'incidence n'est plus (ou n'apparaît plus) si élevée. La perception d'une responsabilité concernant la vie/santé des autres peut également constituer un paramètre pertinent, l'attitude vis-à-vis de la vaccination résultant en fin de compte et le plus souvent d'un arbitrage intuitif entre les risques et les bénéfices perçus par les individus concernés.

-La commodité peut être un facteur significatif dès lors que l'offre de soins et les facteurs annexes (accessibilité géographique, coût, qualité du service, confort, degré de compréhension, ...) affectent le suivi des recommandations. (35,132)

Les différentes études présentent un important point de concordance : les professionnels de santé (médecins, infirmiers, ...) constituent les interlocuteurs privilégiés des patients hésitants en quête d'informations ou de conseils concernant les vaccins ou la vaccination. Ainsi, une communication efficace entre professionnel de santé et patient se présente t'elle comme la pierre angulaire dans la réduction de l'hésitation vaccinale. Cependant, un nombre non négligeable de professionnels de santé sont eux-mêmes hésitants vis-à-vis des vaccins et peuvent avoir une influence importante (potentiellement néfaste) dans l'attitude de leurs patients concernant la vaccination. (134)

L'hésitation vaccinale a été classée en 2019 par l'OMS parmi les 10 principales menaces pesant sur la santé à l'échelle mondiale, faisant craindre une régression en matière de maladies évitables par la vaccination. Selon les estimations de l'OMS, 2 à 3 millions de morts sont prévenues chaque année grâce à la vaccination et 1,5 millions de morts supplémentaires pourraient être évitées par l'amélioration de la couverture vaccinale mondiale. Bien que l'hésitation vaccinale n'en soit qu'en partie responsable, on constate dans certains pays une résurgence épidémique concernant des pathologies qui étaient alors en voie d'éradication. (135)

B. Historique

Bien que le phénomène d'hésitation vaccinale puisse sembler nouveau, ou à tout le moins récent du fait de sa représentation croissante dans les médias anciens ou modernes, il s'avère en réalité que la réticence concernant les pratiques vaccinales est quasiment aussi vieille que la vaccination elle-même. (36,132,136)

Au début du XVIIIe siècle, la variolisation, ancêtre de la vaccination, était introduite au sein des hautes sphères de la bourgeoisie britannique, et fut accueillie avec hostilité par le clergé et par plusieurs médecins. Si le gros de la population anglaise était indifférent à la pratique, les français de l'époque qualifiaient cette pratique d'acte délirant. (36)

Cela n'empêcha pas le Docteur Théodore Tronchin d'introduire la variolisation au sein de la noblesse française en 1748. En 1760, des travaux de modélisation réalisés par le mathématicien et statisticien Bernoulli estiment que malgré un risque individuel estimé à 1/200, la pratique de la variolisation pourrait se traduire par un gain moyen d'espérance de vie pour la population de 3 ans. Toutefois, D'Alembert, mathématicien et philosophe, critique ces travaux, estimant la mortalité liée à la maladie comme une éventualité lointaine et négligeable en dehors d'un contexte épidémique. De plus, la méthode était alors largement discutée, accusée de provoquer des épidémies, les personnes inoculées étant contagieuses. La pratique de la variolisation fut même interdite dans les villes, et l'accès à celles-ci des variolisés réglementé par Arrêté du parlement de Paris le 8 Juin 1763. Sur la question, la Faculté de Médecine était restée indécise, partagée. En 1768 cependant, la pratique élargie de la variolisation fut déclarée admissible. (36)

En 1798, Edward Jenner publie ses résultats concernant la vaccination proprement dite qui reçoivent un accueil glacial de la part de la communauté scientifique londonienne, notamment lorsque deux médecins variolisateurs expérimentés essayent sa méthode avec des instruments souillés, provoquant des infections généralisées. Malgré ce manque d'engouement outre-manche, les travaux de Jenner se diffusent rapidement en Europe et notamment en France où Napoléon fait vacciner son fils. (36)

La première campagne de vaccination sous-tendue par une véritable stratégie de santé publique est organisée après que Napoléon a fait vacciner massivement son armée en 1805. La charge de sa mise en place pesa sur les préfets, sous-préfets et maires avec deux principes directeurs : la vaccination serait massive ou ne serait pas et elle s'imposerait mais ne serait pas imposée. L'église de l'époque ne s'y opposât pas, se mobilisant au contraire en faveur de cette pratique. (36)

La mesure rencontra tout de même une certaine opposition, la plus notable d'ordre philosophique provenant du philosophe des Lumières Kant, considérant la vaccination comme un avilissement de l'humanité du fait de l'introduction d'une forme de bestialité. Il avançait l'argument que « le péril de la petite vérole se fait bien peu sentir [...] et il ne représente de toute façon pas grand-chose ». Il considérait la méthode comme un danger et que le fait d'en faire la promotion relevait de la malveillance. (36)

Il faut toutefois préciser que pour inciter la population hésitante à la vaccination, les organisateurs de la campagne vaccinale, qui n'étaient autres que des hauts fonctionnaires d'État et des officiers d'état civil chargés par l'Empereur de persuader les récalcitrants, utilisèrent des méthodes parfois éthiquement discutables comme le fait d'accorder une rémunération aux foyers en fonction du nombre d'enfants vaccinés tout en les menaçant de les priver de certaines aides en cas de refus (Figure IV.1). (36)

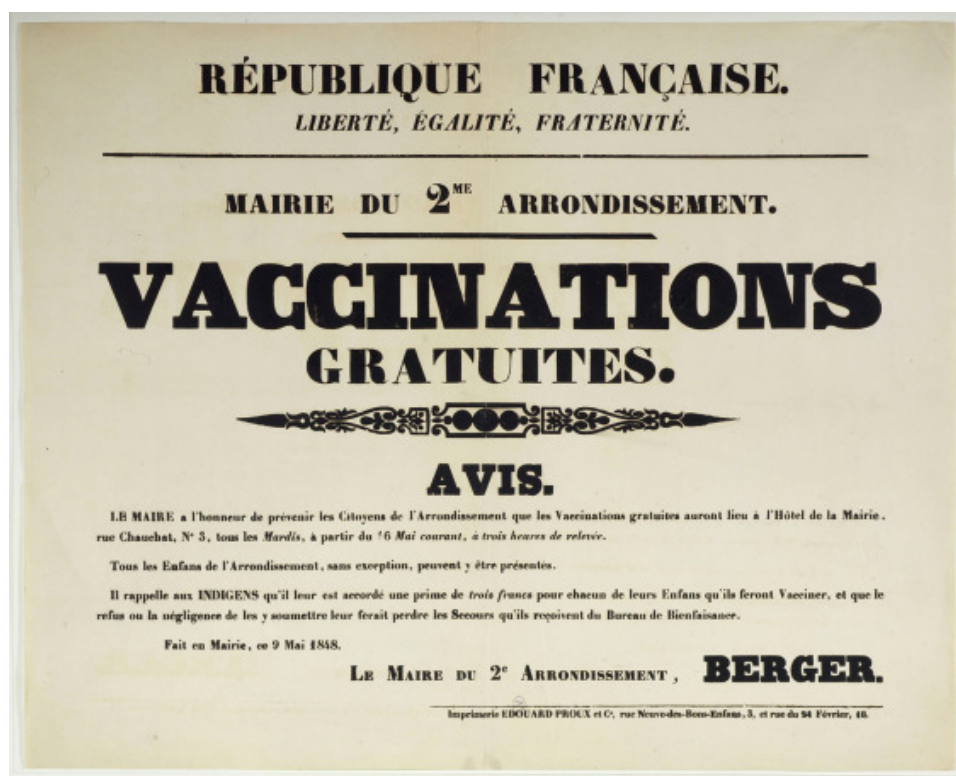


Figure IV.2 – Avis du 9 Mai 1848 édité par une mairie pour annoncer une séance de vaccination (36)

La variolisation et la vaccination ont cohabité jusqu'à ce qu'en 1840 la variolisation soit interdite et que la vaccination devienne gratuite. En 1902, la vaccination anti-variolique devient la première vaccination obligatoire de l'histoire française. (36)

Si les oppositions à la vaccination pour motifs religieux persistent dans quelques communautés où peuvent s'observer des épidémies localisées, les réticences philosophiques ont disparu. En fait, selon des travaux menés par des historiens, on observe une certaine stabilité dans le temps et l'espace des principaux arguments présentés par les détracteurs de la vaccination :

-Argument de la sécurité : cet argument est le principal déterminant de la réticence vaccinale, lorsqu'existe la croyance selon laquelle la vaccination est plus dangereuse que bénéfique pour les populations. De telles croyances ont pu être motivées au cours de l'histoire par l'existence de certains accidents avérés à l'origine de controverses au sujet de la vaccination, comme la contamination d'un lot de BCG par des souches virulentes, ou comme l'incident de Cutter. Ce dernier fait référence à une campagne vaccinale contre la poliomyélite lancée en 1955 aux États-Unis et abandonnée en raison de la découverte d'une anomalie lors de l'inactivation de souches virales poliomyélitiques, entraînant la contamination de 40 000 enfants, le décès d'une dizaine d'entre eux et plusieurs centaines de paralysies.(137) Certaines croyances erronées au sujet de la vaccination sont également illustrées aussi par des polémiques sans fondement établi (vaccination anti-rougeole et autisme, toxicité aluminique, lien entre vaccins anti-hépatite B et scléroses en plaques, ...) ;

-Argument de liberté : la vaccination obligatoire est perçue comme une entrave majeure à l'autonomie et à la liberté des individus. En 1885 et 1904 eurent respectivement lieu en Angleterre et au Brésil de violentes émeutes visant à abroger l'introduction de campagnes de vaccination anti-variolique obligatoires ;

-Argument de vénalité : la vaccination serait une méthode consistant à retirer des profits au détriment des populations ;

-Argument de naturalité : la vaccination serait une transgression à un ordre/équilibre naturel ou divin. (36,132)

Plus récemment, l'avènement des technologies de la communication (Internet, réseaux sociaux) a eu comme effets néfastes d'apporter une visibilité accrue à des minorités idéologiques (exemple du mouvement Anti-vax) et de faciliter les échanges d'idées en lien avec l'hésitation vaccinale. Hélas, la désinformation n'est pas le seul fait de minorités appartenant à la population générale, elle est parfois portée par des professionnels de santé et, comme nous l'allons voir, la parole de ces derniers a un poids important dans les décisions de santé des hésitants.

L'exemple le plus emblématique est celui d'Andrew Wakefield (Royaume-Uni) et de son étude frauduleuse visant à établir un lien entre la vaccination ROR (Rougeole, Oreillons et Rubéole) et la survenue de l'autisme chez l'enfant. L'échantillon sur lequel portait l'étude était de très faible effectif (12 patients) et les conclusions tenaient davantage de la spéculation. Wakefield, qui avait été engagé par des parents d'enfants souhaitant poursuivre les fabricants de vaccins, a omis de mentionner ce fait lors de la déclaration des conflits d'intérêt et la revue ayant publié l'article le retira 12 ans après, en 2010. Mais l'opinion publique avait déjà été marquée par les fausses informations relatées dans l'article, et le sujet continue de faire couler de l'encre alors que de nombreuses études épidémiologiques confirment l'absence de lien causal entre la vaccination et l'autisme. (138)

Un exemple plus local de polémique est le lien de causalité qui a été faussement établi entre sclérose en plaques et vaccin anti-hépatite B. En effet, le signalement de nombreux cas de sclérose en plaques (SEP) dans une période concomitante à la campagne de vaccination française en milieu scolaire contre l'hépatite B des années 1994-1995 a suscité une importante perte de confiance au sein de la population générale comme parmi les professionnels de santé en la vaccination contre l'hépatite B. Pour autant, les différentes études et méta-analyses effectuées par la suite n'ont pas permis de mettre en évidence un lien entre les deux événements, le risque de déclarer une SEP ou de présenter une rechute étant identique chez le vacciné et le non vacciné. Il a été retenu que la décision unilatérale du ministre de la Santé de l'époque de suspendre la vaccination en milieu scolaire a été accueillie comme une certaine forme d'aveu de culpabilité, qui allait fortement impacter l'opinion quant à la vaccination anti-hépatite B. (139,140)

C. La situation en France

En France, l'hésitation vaccinale est loin d'être un phénomène marginal. Selon une étude visant à mesurer le niveau de confiance en la vaccination dans 67 pays parue en 2016, les Français sont parmi ceux exprimant la plus grande défiance concernant les questions de l'efficacité et de la sécurité des vaccins, ainsi que sur celle de leur importance chez les enfants. Les chiffres sont particulièrement marquants concernant la sécurité, puisqu'en moyenne 45,2% des français déclarent ne pas avoir confiance en l'innocuité des vaccins. A

titre de comparaison, en 2005, la vaccination n'était perçue de façon défavorable que chez moins de 10% de la population. (132,141,142)

Malgré la médiatisation de controverses vaccinales (Rougeole et autisme en Grande-Bretagne, Hépatite B et sclérose en plaques en France), la couverture vaccinale à l'encontre des maladies infectieuses les plus anciennes (diphtérie, tétanos, poliomyélite, rougeole, rubéole, oreillons) était en augmentation lente mais constante en France jusqu'en 2008. Différentes études s'accordent sur le fait qu'une rupture s'est créée suite à la campagne de vaccination concernant la grippe A (H1N1) et aux diverses polémiques attenantes (coût, opportunité et efficacité de la vaccination de masse, conflits d'intérêts entre experts scientifiques et groupes pharmaceutiques, critique de l'étatisation de la prévention). Dès 2010, près de 40% des français se disaient plus ou moins en défaveur de la vaccination. Par la suite, d'autres polémiques éclatèrent : Vaccination anti-HPV supposée responsable de l'apparition de maladies auto-immunes, pétitions contre l'utilisation des vaccins hexavalents (en situation de tensions d'approvisionnement en vaccins DTPolio trivalents) portées par des membres éminents du corps médical. (132,141,142)

La décision de porter le nombre de vaccinations obligatoires de 3 à 11 pour tout enfant né après le 1^{er} Janvier 2018 a ravivé les braises de la contestation au sein de la population française, laquelle s'est montrée très réticente à l'annonce de cette mesure (un français sur deux contre sa mise en application). Cette modification (qui n'ajoutait pas de vaccin autre que ceux déjà recommandés au calendrier vaccinal) a été envisagée par la ministre de la Santé de l'époque afin de se rapprocher des taux de couvertures vaccinales théoriquement nécessaires pour une protection optimale de la population vis-à-vis des pathologies infectieuses figurant au calendrier vaccinal. Les opposants à cette directive ont voulu critiquer l'extension de son application à la population des nourrissons et ont décrié l'utilisation d'adjuvants à base de sels d'aluminium mais leurs revendications se sont heurtées au consensus scientifique concernant l'innocuité des vaccins et de leurs adjuvants dans cette indication. Bien que les mesures d'obligation soient souvent le pis-aller des programmes de vaccination, de nombreux pays proches avaient également adopté ce type de procédures, ou s'apprêtaient à le faire (à l'exception des pays scandinaves et de quelques autres dont la population atteignait une couverture vaccinale satisfaisante avec une simple recommandation de vaccination). (143–145)

Comme évoqué précédemment, les différentes études montrent avec une certaine constance que l'interaction parents/professionnels de santé est primordiale car ces derniers, médecins ou infirmiers, constituent la principale source de renseignements et de conseils concernant la vaccination.

Cependant, l'hésitation vaccinale est un phénomène qui existe aussi dans les rangs des soignants, avec un effet potentiellement négatif sur les comportements vaccinaux de leur patientèle par l'implantation ou l'entretien des doutes chez les hésitants en quête d'informations, la non recommandation de la vaccination ou une moindre implication dans la gestion de l'hésitation vaccinale des patients. (134,146)

Un rapport de la Drees en 2015 a permis d'établir que même si l'attitude générale des médecins est très favorable vis-à-vis de la vaccination avec 97% des médecins généralistes se disant favorables ou très favorables à la vaccination, près d'un quart d'entre eux expriment toutefois des doutes sur certains aspects. Leur hésitation a des origines diverses, principalement un manque de confiance en la fiabilité des informations délivrées par les autorités de santé puisque même si respectivement plus de 80 et 90% des médecins généralistes estiment les informations reçues du Ministère de la Santé et des autorités sanitaires comme fiables ou plutôt fiables, plus de la moitié estiment ces informations influencées par l'industrie pharmaceutique (associée à de faibles niveaux de confiance) et un tiers des médecins généralistes préfèrent se fier à leur propre jugement plutôt qu'aux recommandations officielles. (134,146)

Un nombre parfois important de professionnels de santé peuvent considérer leur formation inadéquate pour traiter certains sujets. Par exemple, seuls 43% des médecins généralistes s'estiment confiants pour délivrer de l'information à leurs patients au sujet des adjuvants. Il existe de plus une opposition aux stratégies de vaccination de masse : 61% des médecins généralistes estiment que seuls certains vaccins devraient être obligatoires (quand 24% considèrent que tous devraient l'être). La durée de formation professionnelle est aussi un facteur pouvant influencer l'hésitation vaccinale chez les professionnels de santé, les formations plus courtes (infirmiers) étant associées à davantage d'hésitation que les formations plus longues (médecins). (134,146)

D. Vaccinoscepticisme concernant les vaccins contre SARS-CoV 2

C'est donc dans ce contexte de défiance de la population française envers la vaccination et les vaccins que la pandémie de COVID-19 a débuté. Ainsi, une étude menée dans 23 pays a révélé qu'en Juin 2020, au sortir de la première vague de COVID-19 en France, 41,1% des Français exprimaient leur hésitation à l'égard d'un éventuel vaccin anti-COVID, quand bien même son innocuité et son efficacité seraient avérées, faisant de la France l'un des pays les plus méfiants à l'égard de ces vaccins (alors seulement hypothétiques). Une réévaluation en Juin 2021 montre un taux d'hésitation de 36,5%, soit une diminution d'environ 5% 6 mois après le début effectif de la campagne de vaccination. Concernant le cas particulier de la vaccination des enfants, 51,1% des parents français se disent hésitants. La même étude rapporte qu'il n'existe pas de lien significatif entre la morbi-mortalité de la COVID-19 observée dans un pays donné et le taux d'hésitants vaccinaux dans la population associée. En revanche, le taux de vaccination pour un pays donné était négativement associé à la prévalence de l'hésitation vaccinale parmi ses concitoyens. (147)

Concernant les professionnels de santé, plusieurs études ont été réalisées. Au cours de l'année 2020, il s'agissait d'études portant sur leurs intentions personnelles quant à la réalisation de la vaccination et professionnelles dans la recommandation des vaccins à leurs patients, vis-à-vis des futurs vaccins. Ainsi, l'hésitation vaccinale chez les professionnels de santé était-elle comprise entre 23 et 25%. Pourtant, une de ces études établit dans le même temps qu'une importante proportion des professionnels de santé (45,15% d'entre eux) signalaient que la sécurité de vaccins développés dans le contexte d'urgence associé à l'épidémie ne pouvait pas être garantie. (148,149)

Une autre étude, effectuée en février 2021 au CHU de Rennes, soit après le début de la campagne de vaccination, indique que 23,1% des professionnels de santé se déclaraient comme hésitants et 3,9% rigoureusement opposés à la vaccination. L'ensemble de ces études ont toutefois quelques points communs concernant les profils associés à un plus haut degré d'hésitation vaccinale (148–150) :

- La fonction (aides-soignants, infirmiers, techniciens et personnels administratifs sont significativement plus hésitants que les médecins, internes, pharmaciens et autres soignants) ;
- L'existence préalable d'un « terrain hésitant » ;
- Une absence de vaccination antigrippale l'année précédente ;
- Sexe féminin ;
- Sujet jeune ;
- Risque individuel perçu.

En population générale, l'hésitation vaccinale à l'encontre des vaccins contre SARS-CoV 2 se construit principalement autour de 4 déterminants interdépendants : la sécurité des vaccins, leur efficacité, la perception du risque et le manque de confiance vis-à-vis du gouvernement et des institutions sanitaires ou scientifiques. (147)

Les croyances individuelles au sujet de la sécurité des vaccins contre la COVID-19 sont fondées sur des connaissances aussi bien réelles qu'hypothétiques concernant les effets indésirables, auxquelles peuvent s'ajouter des rumeurs et informations erronées en provenance des réseaux sociaux. Les vaccins contre la Covid-19, du fait d'un important effort collectif scientifique et logistique, ont été développés à une vitesse inédite. La technologie ARNm, utilisée pour la première fois dans le cadre du développement de vaccins, a contribué à la rapidité de ce développement. Cependant, cette vitesse de développement inhabituelle, associée à l'utilisation inaugurale de la technologie ARNm dans la vaccination, constituent une source de préoccupation concernant la sécurité des nouveaux vaccins. A cela s'ajoute la circulation active voire virulente sur les réseaux sociaux, de rumeurs et informations allant de l'erreur raisonnable à la conspiration invraisemblable (« vaccins utilisés pour implanter des micro-puces sur les gens ... ») pouvant participer à la désinformation entourant la vaccination (aussi bien en général que dans le cadre spécifique de la COVID-19). (147,151–154)

De manière cohérente avec la littérature concernant l'hésitation vaccinale en dehors du contexte de la COVID-19, la perception individuelle du risque d'être infecté par SARS-CoV 2 et de la sévérité de la pathologie qui en résulte est associée à l'hésitation vaccinale. (147)

En dehors de ces déterminants, certaines caractéristiques démographiques sont également associées à l'hésitation vaccinale concernant SARS-CoV 2 (147) :

- Résidence dans une zone rurale ;
- Sexe féminin ;
- Pauvreté/précarité ;
- Faible niveau d'éducation.

De nombreux déterminants de l'hésitation vaccinale à l'encontre des vaccins contre la COVID-19 retrouvés en population générale concernent également les professionnels de santé (155) :

-Considérations liées à l'efficacité et la sécurité : Il s'agit d'un des principaux moteurs de l'hésitation vaccinale en population générale comme chez les professionnels de santé, alimenté par les diverses controverses ayant entraîné des suspensions momentanées ou des modifications d'indication de certains vaccins au cours de la campagne vaccinale, mais également par des rumeurs fictives d'effets indésirables tels que l'intégration à l'ADN, le cancer ou l'infertilité. Les expériences personnelles (pouvant inclure l'entourage proche) d'effets indésirables liés à la vaccination constituent également un frein potentiel. L'efficacité des vaccins constitue également une source de préoccupation chez les professionnels de santé. Bien que de nombreuses données permettent d'attester des bénéfices et des limites des vaccins contre la COVID-19, le caractère temporaire de la protection octroyée nécessitant la réalisation de rappels réguliers et assez fréquents, la diminution de l'efficacité observée contre les variants les plus récents (Delta et Omicron), l'efficacité limitée dans la prévention de la transmission et l'existence de cas symptomatiques en dépit d'une bonne observance de la vaccination constituent autant de points de doute sur lesquels peuvent se fonder l'hésitation vaccinale des professionnels de santé. (155)

-Considérations liées à la vitesse de développement des vaccins : Le développement d'un vaccin est un procédé nécessitant en moyenne 10 à 15 ans, parfois nettement plus (décennies) lorsqu'il s'agit de créer un vaccin pour un pathogène émergent. Les

professionnels de santé, selon leur fonction sont plus ou moins conscients de cette réalité, de même que leurs connaissances concernant le procédé de développement d'un vaccin peuvent être disparates. Les vaccins contre la COVID-19 ont été développés à une vitesse historique, obtenus dans l'année suite à la découverte du pathogène. De ce fait, certains peuvent considérer que les candidats-vaccins ont été insuffisamment étudiés, malgré l'octroi par les autorités de régulation d'une autorisation définitive en complément de l'autorisation d'urgence accordée au préalable. Cependant, une telle performance n'a été rendue possible que par un effort collectif et multidimensionnel : financement, engagement public, effort scientifique conséquent, grande prévalence fournissant une population d'étude plus large, collaboration politique et industrielle, revue des dossiers accélérée par les agences de régulation, et production plus rapide liée à la technologie ARNm. (155)

-Manque de confiance vis-à-vis du gouvernement ou du système de santé : déjà évoquée plus avant et d'existence antérieure à la crise du COVID-19, cette défiance des professionnels de santé à l'encontre du gouvernement et des institutions peut affecter l'acceptation des vaccins. Lorsque des motivations financières sont impliquées, il peut s'installer une forme de suspicion car il existe alors une raison pouvant pousser ceux qui produisent, distribuent ou recommandent les vaccins à se montrer malhonnêtes. Les recommandations ultérieures pour les doses de rappel n'ont fait qu'amplifier cette méfiance à l'encontre des laboratoires pharmaceutiques. Les antécédents d'incidents liés à la production de vaccins (Laboratoire Cutter), le recours à des raccourcis au sein du système de santé ou à de pratiques contraires à l'éthique peuvent influencer les professionnels de santé qui en ont connaissance. Enfin, le manque de support apporté aux professionnels de santé durant la crise (pénurie d'EPI, manque de moyens pour traiter les patients le plus sévèrement touchés, ...) associé aux exigences croissantes des institutions a pu éroder la confiance des professionnels de santé envers le système de santé. (155)

-Considérations relatives aux libertés individuelles : l'obligation vaccinale pesant sur les professionnels de santé depuis le 16 Octobre 2021 vise la protection des patients comme des professionnels et la limitation du risque de pénurie de personnels de santé (pouvant être arrêtés du fait de l'infection). Cependant, cette obligation peut aussi être perçue comme une atteinte à la liberté individuelle, outrepassant les prérogatives gouvernementales et certains professionnels vont jusqu'à refuser la vaccination en signe de protestation. Les considérations relatives aux libertés individuelles concernaient également la population générale avec les

restrictions liées au pass-sanitaire, sans lequel l'accès à certains lieux et services (publics ou non) ou activités culturelles était interdit. (155)

-Remise en question du caractère nécessaire de la vaccination : Cette remise en question est liée à une estimation erronée du risque et parfois associée à la conviction que l'immunité naturelle est préférable. Il existe notamment un biais cognitif « optimiste » consistant, à l'échelle individuelle, à se percevoir comme moins à risque que ses pairs. De plus, il a été documenté que le fait d'avoir reçu une formation médicale n'est pas toujours garant d'une application appropriée des principes de la pensée critique ou d'un raisonnement fondé sur les preuves. (155)

VI. Discussion

La stratégie vaccinale contre la Covid-19 a été établie autour de 3 objectifs principaux que sont :

-La réduction de la morbi-mortalité associée à la Covid-19 avec un impact attendu sur les décès, les formes graves et les hospitalisations, notamment en soins intensifs ;

-La réduction de la diffusion de l'épidémie avec un impact attendu de la vaccination sur les infections ;

-Le maintien des besoins vitaux de fonctionnement du pays avec un impact attendu de la vaccination sur les infections des personnels dont l'activité est jugée essentielle à la collectivité.

Les différents éléments présentés plus avant permettent d'avancer une réponse objective quant à la capacité des vaccins de répondre à ces attentes. (130,156)

Concernant la réduction de morbi-mortalité et l'impact attendu sur les décès, les formes graves et les hospitalisations, les données en population générale sont nombreuses et montrent que l'utilisation de certains vaccins ou combinaisons de vaccins selon des schémas déterminés et intégrant des rappels réguliers (tous les 3 à 5 mois) présente une efficacité importante (50-90 % selon les conditions). L'observation de la figure V.1 mettant en relation le nombre d'infections et de décès hebdomadaires en France ainsi que le nombre de doses de vaccins administrées chaque semaine de 2020 à 2023 permet de constater une nette diminution de la mortalité associée à la Covid-19 après le déploiement de la vaccination, alors même que le nombre de cas recensés était plus important, et ce plus particulièrement au cours

des mois de Mai et Juin 2021. Le poids de la vaccination dans ce constat doit toutefois être mis en balance avec le fait que la pathogénicité n'est pas une constante selon le variant de SARS-CoV 2 considéré. (157–159)

Les effets de la vaccination sur la réduction de la diffusion de l'épidémie sont en revanche très discutables. Tout d'abord, malgré le fait que ce point représente un des objectifs principaux de la campagne vaccinale française, il existe peu d'études sur le sujet. Même lorsque l'on s'intéresse aux essais cliniques réalisés lors du développement des vaccins, seul le RCP de Jcovden® évoque la notion d'efficacité vaccinale contre les infections asymptomatiques, que l'on peut interpréter comme l'efficacité dans la prévention de l'infection.

Cette efficacité était déjà faible (< 30%) alors que le vaccin était adapté aux souches circulantes au moment de son développement. Depuis, chaque variant successif a présenté une infectiosité de plus en plus élevée, reposant pour partie sur un échappement de plus en plus important aux anticorps neutralisants induits par les vaccins. Un article, paru en Janvier 2022, regroupe plusieurs observations et études effectuées aux États-Unis et au Royaume-Uni qui tendent à montrer qu'il n'existe pas de différence significative entre les transmissibilités observées chez les individus vaccinés et non vaccinés (depuis l'émergence du variant Delta). En observant la Figure V.1, on peut constater que si l'apparition de la vaccination est globalement suivie d'une diminution de la mortalité que nous avons déjà pu évoquer, elle ne semble toutefois pas exercer d'influence particulière sur l'incidence. Cela se voit particulièrement sur la période associée à la circulation des variants Delta et Omicron (fin 2021-début 2022). (26,160,161)

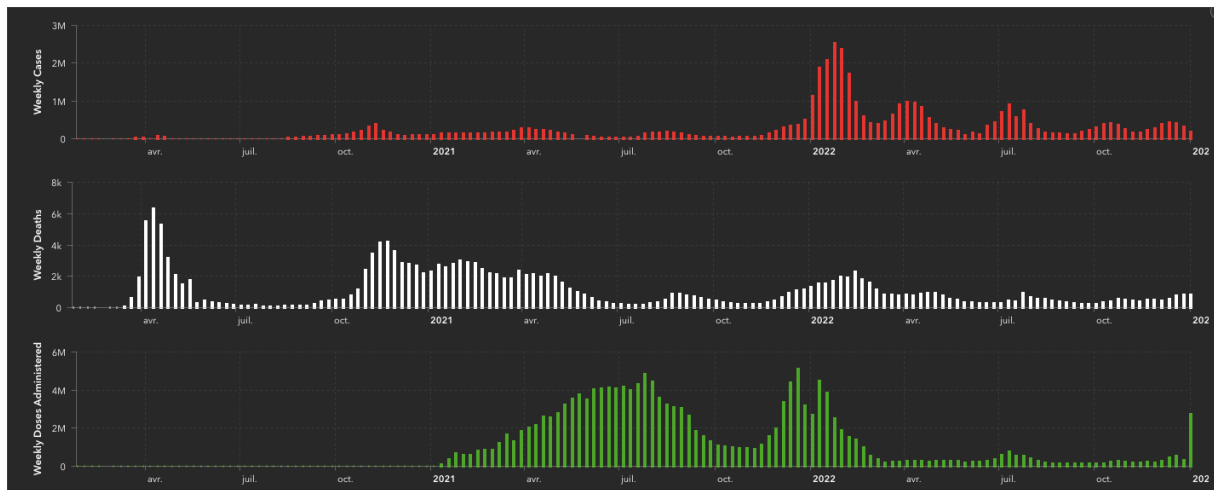


Figure V.1 – Nouveaux cas, décès et doses de vaccins administrées semaine après semaine de 2020 à 2022 (13)

Afin de lutter contre la propagation de SARS-CoV 2, des règles d’isolement ont rapidement été mises en place au début de la pandémie, stipulant qu’un individu testé positif devait se placer en quarantaine stricte pendant 10 jours, avec un isolement strict vis-à-vis de tout contact, cercle familial inclus. Cette règle a toutefois été assouplie dès Janvier 2022, non pas sur la base d’une influence du vaccin mais en raison d’une anticipation de l’impact du variant Omicron, extrêmement virulent, et jugé susceptible de porter atteinte à la continuité de la vie sociale et économique du pays si un isolement aussi prolongé était maintenu.

La durée d’isolement a donc été ramenée à 7 jours, potentiellement 5 chez les sujets bénéficiant d’un schéma vaccinal complet, conférant indirectement un rôle aux vaccins dans la continuité des activités. Bien qu’il n’existe pas d’évaluation concernant leur action directe sur ce paramètre, toute infection prévenue ou dont les manifestations cliniques se sont retrouvées allégées du fait de la vaccination ont favorablement contribué au maintien de la continuité des activités essentielles. (162)

Les vaccins, sans pour autant répondre parfaitement à l’ensemble des objectifs fixés lors de l’élaboration de la stratégie vaccinale, restent pourvus d’une grande efficacité en diminuant les risques de forme grave, d’hospitalisation ou de décès, présentant ainsi un intérêt de santé publique. Pour autant, tant en population générale que chez les professionnels de santé, leur déploiement se confronte à l’obstacle de l’hésitation vaccinale. Ce phénomène est principalement motivé dans ces deux populations par des arguments concernant la sécurité et

l'efficacité des vaccins, ainsi qu'un manque de confiance vis-à-vis du gouvernement et des institutions sanitaires.

La sécurité des vaccins contre la Covid-19 constitue la principale préoccupation des hésitants vaccinaux. Tant en population générale que chez les professionnels de santé, la rapidité du développement des vaccins est source d'inquiétudes. De plus, le caractère innovant lié à l'utilisation de la technologie ARNm est de nature à susciter la méfiance. Enfin, on oppose aux vaccins anti-Covid certains effets indésirables dont la survenue est rétrospectivement considérée comme rare (voire exceptionnelle), tels que les myocardites liées aux vaccins à ARNm, ou les thromboses en lien avec les vaccins à vecteurs viraux.

Néanmoins, sur la base des données scientifiques actuellement disponibles, ces différents arguments ne peuvent être considérés comme recevables.

En temps normal, le développement d'un vaccin est un processus durant en moyenne entre 10 et 15 ans (parfois plus longtemps). Cependant, moins d'un an s'est écoulé entre la découverte de SARS-Cov2 et la mise sur le marché des vaccins anti-Covid. S'il semble a priori tout à fait raisonnable de se montrer méfiant devant une telle différence, il faut toutefois préciser que dans le contexte de la crise sanitaire, de nombreux paramètres expliquent ce développement accéléré :

- Importants financements en provenance des différents gouvernements et d'organismes divers pour supprimer les obstacles pécuniaires,

- Effort de priorisation des travaux de recherche nécessaires au développement et collaboration entre les différents acteurs (chercheurs, industriels, autorités compétentes, ...)

- Nombre important de volontaires pour les essais cliniques évitant un ralentissement lié au recrutement ;

- « Innovation » technologique liée à l'utilisation de l'ARNm permettant de s'affranchir de la nécessité d'ordinaire très chronophage de produire des versions atténuées du virus. Par ailleurs, en réponse aux craintes liées spécifiquement à cette technologie apparemment innovante, il faut savoir qu'il s'agit de l'aboutissement de décennies de travaux de recherche visant à produire des vaccins à base d'acides nucléiques ;

- Production industrielle réalisée en parallèle avec les essais cliniques. (163,164)

De plus, les éventuelles craintes liées à l'utilisation de vaccins à ARNm ou à vecteurs viraux ne sont plus recevables depuis le développement de vaccins tels que Nuvaxovid® ou Valneva® qui s'affranchissent de ces technologies.

Lorsqu'on s'intéresse au profil de sécurité des vaccins anti-Covid, les effets indésirables fréquents et très fréquents rapportés au cours des essais cliniques, et parfois complétés par la suite par les études de pharmacovigilance suivant le déploiement des vaccins en population générale, sont bénins et tout à fait courants dans un contexte vaccinal (signes évoquant une réaction inflammatoire localisée au point d'injection, parfois signes généraux spontanément résolutifs tels que fièvre, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, douleur au niveau du membre vacciné, ...). Vaxzevria® a également été associé à des thrombocytopenies légères et transitoires. (43–48)

L'argumentaire lié aux effets indésirables rares comme les myocardites, d'évolution généralement favorable et dont le sur-risque a été estimé à au plus 1 cas pour 87 000 troisième dose au sein des populations les plus sensibles à cet effet, ou encore comme les thromboses, dont il a été montré que les vaccins ne sont pas responsables d'un sur-risque, ne peut pas être retenu comme pertinent après l'administration autour du monde de plus de 13 milliards de doses et avec un recul de plus de 3 ans (en sachant qu'un recul de 6 mois constitue une durée suffisante pour établir la sécurité d'un vaccin, les effets indésirables apparaissant au plus 3 mois après la vaccination). La riche expérience acquise par l'observation des effets des autres vaccins permet de considérer comme extrêmement faible l'apparition d'effets à long terme. Il convient toutefois de nuancer le propos concernant l'apparition d'effets indésirables tardifs dans la mesure où la majorité des études de suivi avaient pour but premier d'évaluer l'efficacité du vaccin et la persistance de la protection octroyée, pas de mettre en évidence d'éventuels effets retardés. De plus, en raison de la nécessité d'effectuer de fréquents rappels, la pharmacovigilance concernant les vaccins anti-Covid se doit d'être rigoureuse afin de surveiller l'éventuelle apparition d'une toxicité liée aux effets d'une administration répétée. (165–167)

Au-delà des considérations relatives à la sécurité, les critiques des hésitants vaccinaux portent également sur l'efficacité des vaccins : faible persistance de la protection octroyée, plaintes de personnes entièrement vaccinées et touchées par l'infection peu de temps après leur dernier rappel, incapacité des vaccins à contrôler la propagation du virus...

L'impact positif des vaccins, principalement sur les formes sévères et les hospitalisations, a été montré au cours de nombreux travaux, entrepris à différentes périodes de la pandémie (sous la prédominance de différents variants), intéressant aussi bien des populations restreintes lors des essais cliniques accompagnant le développement des vaccins qu'en population générale suite aux campagnes vaccinales. À la lumière des connaissances actuelles, on ne peut considérer les vaccins anti-Covid comme dépourvus d'efficacité. Néanmoins, les différents travaux ont aussi permis de montrer que cette efficacité n'était pas une constante mais une variable dynamique dépendant de plusieurs facteurs dont certains sont inhérents aux caractéristiques du sujet vacciné lui-même (âge, comorbidités, statut immunitaire, ...), du vaccin utilisé, du schéma vaccinal suivi, du variant viral considéré, ou encore du délai depuis la dernière immunisation. Concernant ce dernier paramètre, il a été observé que la protection offerte par la vaccination commence en effet à décliner deux mois après la dernière injection, raison pour laquelle des doses de rappel sont proposées à intervalles réguliers afin qu'il soit possible à chacun, et plus particulièrement aux sujets à risque, de maintenir un niveau de protection élevé. Cette diminution rapide de l'efficacité vaccinale contraste de façon importante par comparaison à d'autres vaccins plus « familiers » tels que les vaccins anti-diphtérique, anti-poliomyélitique ou encore anti-tétanique, pour lesquels le rappel n'est nécessaire qu'une fois tous les dix ans. La nécessité d'effectuer des rappels fréquents constitue de plus une contrainte thérapeutique malvenue à une époque où l'observance thérapeutique est fortement associée à la commodité et à la simplicité des modalités de prise d'un traitement. (105,156,15)

Concernant les cas d'infections par SARS-CoV 2 se déclarant chez des individus à jour de leur vaccination anti-Covid, il faut rappeler que la vaccination consiste en une modification artificielle du statut immunitaire d'un individu ou d'un groupe d'individu à l'encontre d'un ou plusieurs pathogènes, exploitant les propriétés de certains mécanismes physiologiques du système immunitaire, principalement la mémoire immunitaire. Considérant le fait que le phénomène de réinfection existe naturellement avec SARS-CoV 2, suggérant que l'infection demeure possible malgré une rencontre antérieure avec le virus, et eu égard au fait que l'efficacité vaccinale n'est pas un phénomène déterministe mais probabiliste, il n'est pas surprenant, bien que conceptuellement assez paradoxal, d'observer des cas d'infection chez des individus entièrement vaccinés. Ce fait est cohérent avec l'observation faite plus avant selon laquelle les vaccins n'offrent pas de bénéfice en termes de prévention de l'infection. (168)

Les vaccins anti-SARS CoV 2 ont été le sujet de certaines polémiques impliquant l'apparition d'infections peu après l'acte vaccinal. De l'opinion de certains, ce phénomène n'est qu'un argument supplémentaire attestant de leur inefficacité. C'est toutefois négliger deux éléments importants : la durée d'incubation du virus et le temps nécessaire pour développer une réponse immunitaire. L'incubation, en moyenne de 5 à 6 jours, est parfois bien plus longue, aussi un individu peut-il déjà être porteur du virus au moment de se faire vacciner pour ne développer la maladie que peu de temps après. D'autre part, une réponse immunitaire adaptative se met en place de façon retardée, c'est notamment pour cela que les différentes études destinées à mesurer l'efficacité des vaccins n'incluent dans le groupe des vaccinés que des sujets dont le dernier rappel/vaccin lui a été administré depuis une dizaine de jours au moins. De plus, l'efficacité des vaccins n'est pas absolue, il peut occasionnellement arriver qu'ils soient incapables de prévenir une infection. Néanmoins, bien que le phénomène n'ait jamais été cliniquement observé pour aucun des vaccins anti-SARS CoV 2, il est important d'enquêter sur la possibilité d'une ADE liée à l'immunité générée par la vaccination et pouvant paradoxalement favoriser l'infection ou aggraver ses symptômes. (169–171)

Les vaccins anti-SARS-CoV 2 sont parfois taxés d'inefficacité car malgré une importante couverture vaccinale, la dynamique d'alternance entre vagues épidémiques et circulation plus sporadique n'a jamais disparu, suggérant l'incapacité des vaccins à contrôler la propagation du virus. Au contraire même, puisque les vagues épidémiques associées aux incidences les plus élevées ont été observées suite à l'apparition du variant Omicron alors que le vaccin était déjà largement distribué au sein de la population. Cette observation est en partie recevable dans le sens où il a été montré que les vaccins n'apportent pas de bénéfice en termes de prévention de l'infection, ce qui les rend de fait incapables d'impacter la circulation du virus. En grande partie pour cette raison, mais aussi du fait de la faible persistance de la protection octroyée par les vaccins et de l'apparition de variants, l'immunité de groupe, qui est l'un des objectifs principaux de la campagne vaccinale, apparaît comme hors d'atteinte. (160,172)

VII. Conclusion

Bien que ne pouvant répondre à l'ensemble des objectifs pour lesquels ils ont été élaborés, les vaccins anti-SARS CoV 2 font objectivement preuve de propriétés intéressantes en termes de réduction de morbi-mortalité. Les populations les plus exposées aux risques liés à la Covid-19 peuvent tirer un grand bénéfice de l'utilisation de certains vaccins selon les schémas recommandés, mais pour certains, l'hésitation vaccinale est un obstacle à l'adhésion thérapeutique.

L'hésitation vaccinale est un phénomène complexe, aussi ancien que la vaccination elle-même, reposant sur de nombreux déterminants et variables, pouvant être observé aussi bien en population générale que chez les professionnels de santé. Bien que nous connaissions aujourd'hui plus en détail les mécanismes psycho-comportementaux à l'origine de ce phénomène, il n'en demeure pas moins que celui-ci a été récemment (2019) classé par l'OMS parmi les dix menaces les plus importantes pour la santé dans le monde, constituant ainsi un enjeu de santé publique majeur.

Bien que l'hésitation vaccinale ait des déclinaisons spécifiques selon le contexte, la période ou la localisation géographique, les préoccupations fondamentales des hésitants au cours de la pandémie provoquée par SARS-CoV 2, qu'ils fassent partie de la population générale ou qu'il s'agisse de professionnels de santé, coïncident avec un schéma usuel dans lequel la sécurité, l'efficacité, voire l'utilité de la vaccination sont remis en question.

La mise en place d'une campagne vaccinale est une tâche délicate en France, car la confiance de la population française en la vaccination s'est trouvée profondément et durablement altérée suite à la pandémie de grippe A de 2009. Cette confiance est toutefois l'un des trois principaux déterminants de l'hésitation vaccinale. Elle ne fait pas référence aux seuls vaccins, mais englobe également les institutions sanitaires et les décideurs contribuant à l'élaboration des politiques de santé.

Selon une enquête académique menée par l'Institut des Sciences politiques entre 2009 et 2019 auprès d'un échantillon représentatif de la population française, la confiance des français envers l'hôpital en tant qu'acteur social est élevée (81%), aussi élevée que leur

antipathie à l'égard de la personne politique (80% des sondés déclarent percevoir les responsables politiques comme indifférents, éloignés et corrompus). Concernant la question particulière des vaccinations, plusieurs études désignent les professionnels de santé comme les premiers interlocuteurs des personnes recherchant des informations sur les vaccins.

Afin de lutter contre l'hésitation vaccinale dans la population générale, il est donc primordial de dépolitiser les débats concernant la vaccination et de confier aux professionnels de santé la tâche de communiquer l'information au public lorsque celle-ci concerne la vaccination. L'hésitation vaccinale doit être décelée chez les professionnels de santé, mais aussi en population générale. Les professionnels de santé établis comme ceux en formation doivent recevoir une meilleure éducation sur les vaccins, la vaccination, l'hésitation vaccinale et la communication associée afin de pouvoir répondre plus efficacement aux interrogations des patients hésitants. A l'ère où la technologie rend si aisée la diffusion des idées et opinions individuelles, il est également capital de lutter contre la désinformation pouvant circuler sur les différents médias et réseaux en fournissant aux patients des sources fiables.

VIII. Bibliographie

1. Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (DFGSM 2-3 médecine).
2. Blin A. La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. Actual Pharm [Internet]. 1 mai 2021 [cité 18 mars 2022];60(606):45-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021001646>
3. DGS_Anne.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 19 sept 2023]. Le calendrier des vaccinations. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
4. Vabret A., Meriadeg A-G, Société Française de Microbiologie, Traité de virologie médicale, 2e Édition (2019) [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf
5. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. Cells [Internet]. 6 avr 2021 [cité 14 mai 2022];10(4):821. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067447/>
6. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. Nat Rev Microbiol [Internet]. nov 2021 [cité 4 mai 2022];19(11):685-700. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-021-00630-8>
7. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet]. 2022 [cité 4 mai 2022];23(1):3-20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491763/>
8. Coronavirus : outils de prévention destinés aux professionnels de santé et au grand public [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-outils-de-prevention-destines-aux-professionnels-de-sante-et-au-grand-public>
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol [Internet]. mars 2021 [cité 6 mai 2022];19(3):141-54. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
10. WHO Covid-19 Dashboard - Data [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int/data>
11. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 24 août 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>

12. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
13. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cité 31 août 2022]. COVID-19 Map. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
14. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) [Internet]. 2020 [cité 31 août 2022]. Guide méthodologique « Préparation au risque épidémique Covid-19 » à destination des établissements de santé Médecine de ville Établissements médico-sociaux" – SFGG. Disponible sur: <https://sfgg.org/actualites/guide-methodologique-preparation-au-risque-epidémique-covid-19-a-destination-des-etablissements-de-sante-medecine-de-ville-etablissements-medico-sociaux/>
15. Gouvernement.fr [Internet]. [cité 26 août 2022]. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
16. Les quatre phases du déconfinement [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14940>
17. Marianne M. Emmanuel Macron annonce l'interdiction des déplacements non essentiels dès mardi midi [Internet]. 2020 [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://www.marianne.net/politique/emmanuel-macron-annonce-l-interdiction-des-deplacements-non-essentiels-des-mardi-midi>
18. Coronavirus. 28 novembre, 15 décembre, 20 janvier : les trois étapes du déconfinement [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://www.leprogres.fr/sante/2020/11/24/28-novembre-15-decembre-20-janvier-les-trois-etapes-du-deconfinement>
19. Franceinfo [Internet]. 2021 [cité 26 août 2022]. Déconfinement : consultez le calendrier en quatre étapes annoncé par Emmanuel Macron. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/deconfinement/deconfinement-consultez-le-calendrier-en-quatre-etapes-annonce-par-emmanuel-macron_4605689.html
20. Pass sanitaire : toutes les informations utiles [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/tousanticovid-signal-cahier-rappel-numerique>
21. Comment fonctionne un vaccin à vecteur viral ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Comment-fonctionne-un-vaccin-a-vecteur-viral>
22. Comment fonctionne un vaccin à ARN messenger? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Comment-fonctionne-un-vaccin-a-ARN-messenger>
23. Vaccination contre la COVID-19 [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/vaccination-contre-la-covid-19>

24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 août 2022]. Modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le nouveau contexte épidémique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234097/fr/modification-du-schema-vaccinal-contre-le-sars-cov-2-dans-le-nouveau-contexte-epidémique
25. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260361/en/avis-n-2021-0027/ac/seesp-du-8-avril-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-concernant-le-type-de-vaccin-a-utiliser-pour-la-seconde-dose-chez-les-personnes-de-moins-de-55-ans-ayant-recu-une-premiere-dose-du-vaccin-astrazeneca-nouvellement-appelle-vaxzevria-contre-la-covid-19
26. Vaccin - Jcovden (Janssen) - ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/jcovden-janssen>
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Covid-19 : deux nouvelles alternatives aux vaccins à ARNm. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309581/fr/covid-19-deux-nouvelles-alternatives-aux-vaccins-a-armm
28. Service-Public.fr [Internet]. [cité 30 août 2022]. Vaccination et dose de rappel obligatoires pour certaines professions. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15106>
29. Solidarités-santé.gouv.fr : Les avis du Conseil d'orientation de la Stratégie vaccinale MAJ 05.08.2022 [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale>
30. Le tableau de bord de la vaccination - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>
31. Service-Public.fr [Internet]. [cité 31 août 2022]. La vaccination est ouverte aux adolescents de 12 à 17 ans depuis le 15 juin. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14973>
32. Cespharm - Campagne de rappel vaccinal contre la Covid-19 pour les populations prioritaires [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2021/Campagne-de-rappel-vaccinal-contre-la-Covid-19-pour-les-populations-prioritaires>
33. Service-Public.fr [Internet]. [cité 13 sept 2022]. 2e dose de rappel : quelles sont les personnes éligibles ? Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15609>

34. Santé Publique France [Internet]. [cité 31 août 2022]. Point épidémiologique COVID-19 du 5 mai 2022 : les indicateurs virologiques et hospitaliers poursuivent leur diminution mais restent à des niveaux élevés. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/point-epidemiologique-covid-19-du-5-mai-2022-les-indicateurs-virologiques-et-hospitaliers-poursuivent-leur-diminution-mais-restent-a-des-niveaux>
35. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* [Internet]. 14 août 2015 [cité 7 sept 2022];33(34):4161-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15005009>
36. Histoire des vaccinations, de la variole la Covid-19 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2588932X22000146?token=126F0F4AB3AD716170FF12E3B9AA802D6967B9C7A343CA14B65843CAE41B9DFED7F1890613CE2CDF41D0066853E2D939&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220314142916>
37. Vaccination info service [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Vaccins vivants atténués. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenues>
38. Vaccination info service [Internet]. 2018 [cité 19 sept 2023]. Vaccins inactivés ou inertes. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-inactives>
39. Dramé M, Epstein J, Lavigne T. Santé publique. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. (Les référentiels des collègues).
40. ICTV [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Virus Metadata Repository number 19, April 25, 2022; MSL37. Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/vmr/m/vmr-file-repository/13426>
41. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* [Internet]. avr 2020 [cité 4 mai 2022];5(4):562-9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0688-y>
42. Vaccination info service [Internet]. [cité 21 juin 2022]. COVID-19. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19>
43. ANSM [Internet]. [cité 16 août 2022]. Dossier thématique - COVID-19 - Suivi des cas d'effets indésirables. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>
44. Base de données publique du médicament [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Fiche info - COMIRNATY 30 microgrammes/dose, dispersion à diluer pour solution injectable Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60495328>

45. Base de données publique du médicament [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Fiche info - JCOVDEN, suspension injectable Vaccin contre la COVID-19 (Ad26.COVS2-S [recombinant]). Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64798803>
46. Base de données publique du médicament [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Fiche info - NUVAXOVID, dispersion injectable. Vaccin contre la COVID-19 (recombinant avec adjuvant). Disponible sur: <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69544189>
47. Base de données publique du médicament [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Fiche info - SPIKEVAX, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66689795>
48. Base de données publique du médicament [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Fiche info - VAXZEVRIA, suspension injectable. Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]). Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61875116>
49. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
50. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search?titre=vaccin>
51. Solidarites-sante.gouv.fr Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf
52. Vaccination info service [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Vaccins d'hier à aujourd'hui. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>
53. Giraud P, Trédaniel J. Cancérologie: iECN 2020, 2021, 2022. 2e éd. actualisée. Paris: Med-Line éditions; 2019. (Le référentiel).
54. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach JF. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? Bull Académie Natl Médecine [Internet]. juin 2012 [cité 18 mars 2022];196(6):1177-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919317480>
55. Soubeyrand B. De la fabrication d'un vaccin à sa mise à disposition en pharmacie. Rev Mal Respir [Internet]. 1 déc 2018 [cité 18 mars 2022];35(10):1005-19. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842518302389>
56. Vaccination info service [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Composants des vaccins. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Composants-des-vaccins>

57. Canouï et Launay - 2019 - Histoire et principes de la vaccination [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03485111/document>
58. Pinkbook | Principles of Vaccination | Epidemiology of VPDs | CDC [Internet]. 2021 [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>
59. Vaccine development: From concept to early clinical testing | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X16309173?token=A1276EF31F005FD5629CD450B592EA5416D2891FB461708CB49C72A66B2231281733E5A0CA98425FC91294DB52151474&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220322151308>
60. Vaccination info service [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Méningites et septicémies à méningocoques. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>
61. Vaccination info service [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Grippe saisonnière. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Grippe-saisonniere>
62. Vaccination info service [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Conjugué (vaccin). Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Glossaire/Conjugue-vaccin>
63. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. nov 2021 [cité 16 mai 2023];20(11):817-38. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41573-021-00283-5>
64. Vaccines Europe [Internet]. [cité 29 mars 2022]. How are vaccines produced? Disponible sur: <https://www.vaccineseuropa.eu/about-vaccines/how-are-vaccines-produced>
65. Vaccination info service [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Sécurité et qualité des vaccins. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>
66. Nos missions - Contrôler la qualité des produits - ANSM [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/controler-la-qualite-des-produits>
67. Vaccination info service [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Contre-indications à la vaccination. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Contre-indications-a-la-vaccination>
68. Vaccination info service [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Effets indésirables et sécurité. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Effets-indesirables-et-securite>
69. Montastruc J-L et Al.; Bull. Acad. Natle Méd., 2016, 200, n°2 241-250, Séance du 2 février 2016 [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2017/03/P.241-250.pdf>

70. Vaccination info service [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Pharmacovigilance : surveillance des effets indésirables post-vaccinaux. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-reglementaires/Securite-et-qualite-des-vaccins/Pharmacovigilance>
71. Chapitre Ier : Vaccinations. (Articles L3111-1 à L3111-11) - Légifrance [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171171/>
72. Section 1 : Vaccinations obligatoires. (Articles R3111-1 à R3111-4-2) - Légifrance [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006190436>
73. Vaccination info service [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Le calendrier des vaccinations, c'est quoi ? Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Politique-vaccinale-en-France/Le-calendrier-des-vaccinations-c-est-quoi>
74. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Coronaviridae>
75. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales: tous les items d'infectiologie. Paris: Alinéa plus; 2019.
76. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 4 mai 2022]. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
77. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 28 janv 2020 [cité 6 mai 2022];9(1):221-36. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067204/>
78. Zandi M, Behboudi E, Soltani S. Role of Glycoprotein Hemagglutinin-Esterase in COVID-19 Pathophysiology? *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. 28 juin 2021 [cité 6 mai 2022];1-2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237253/>
79. Mu J, Xu J, Zhang L, Shu T, Wu D, Huang M, et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. *Sci China Life Sci* [Internet]. sept 2020 [cité 11 mai 2022];63(9):1413-6. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11427-020-1692-1>
80. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 16 mai 2022]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
81. Dubey A, Choudhary S, Kumar P, Tomar S. Emerging SARS-CoV-2 Variants: Genetic Variability and Clinical Implications. *Curr Microbiol* [Internet]. 14 déc 2021 [cité 16 mai 2022];79(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905108/>

82. Gaiarsa S, Giardina F, Batisti Biffignandi G, Ferrari G, Piazza A, Tallarita M, et al. Comparative analysis of SARS-CoV-2 quasispecies in the upper and lower respiratory tract shows an ongoing evolution in the spike cleavage site. *Virus Res* [Internet]. 2 juill 2022 [cité 17 mai 2022];315:198786. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170222001137>
83. Domingo E. QUASISPECIES. In: Granoff A, Webster RG, éditeurs. *Encyclopedia of Virology (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Elsevier; 1999 [cité 17 mai 2022]. p. 1431-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0122270304002405>
84. Nowak MA. What is a quasispecies? *Trends Ecol Evol* [Internet]. avr 1992;7(4):118-21. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235976/>
85. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection* [Internet]. 1 avr 2021 [cité 31 mai 2022];49(2):233-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3>
86. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
87. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 19 juin 2020;69(24):759-65. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>
88. Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA Netw Open*. 1 avr 2021;4(4):e216556.
89. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number (R0) - Volume 25, Number 1—January 2019 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [cité 31 mai 2022]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/1/17-1901_article
90. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 31 mai 2022]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>
91. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* [Internet]. déc 2020;179:85-100. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971147/>
92. Baggen J, Vanstreels E, Jansen S, Daelemans D. Cellular host factors for SARS-CoV-2 infection. *Nat Microbiol* [Internet]. oct 2021 [cité 3 juin 2022];6(10):1219-32. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41564-021-00958-0>

93. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. mai 2022 [cité 7 juin 2022];20(5):270-84. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00713-0>
94. Villani AP. Traitements systémiques et risque infectieux dans le contexte de pandémie COVID-19: Systemic treatments and infection risk in the context of the COVID-19 pandemic. *Ann Dermatol Vénérologie - FMC* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 13 juin 2022];1(5, Supplement):5S6-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667062321008977>
95. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 7 juin 2022]. Perte d'odorat : le SARS-CoV-2 n'infecterait pas les nerfs olfactifs. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/perte-d%E2%80%99odorat-le-sars-cov-2-n%E2%80%99infecterait-pas-les-nerfs-olfactifs-0>
96. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. janv 2021;93(1):250-6. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592501/>
97. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* [Internet]. 3 déc 2020 [cité 15 juin 2022];383(23):2255-73. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2026131>
98. Desvaux É, Faucher JF. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Rev Francoph Lab* [Internet]. nov 2020 [cité 15 juin 2022];2020(526):40-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603941/>
99. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg* [Internet]. oct 2021 [cité 15 juin 2022];21(125):297-303. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188459/>
100. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cité 1 juin 2022]. *Clinical Spectrum*. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
101. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Syndrome post-COVID-19. *Bull Académie Natl Médecine* [Internet]. 1 juin 2023 [cité 3 oct 2023];207(6):812-20. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407923001280>
102. Dagliati A, Strasser ZH, Hossein Abad ZS, Klann JG, Waghlikar KB, Mesa R, et al. Characterization of long COVID temporal sub-phenotypes by distributed representation learning from electronic health record data: a cohort study. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 oct 2023 [cité 3 oct 2023];64:102210. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537023003875>
103. Ameli.fr [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Covid long, symptômes prolongés du Covid-19 chez l'adulte. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/covid-19/covid-19-long/covid-long-symptomes-prolonges-covid-19>

104. Santé Publique France [Internet]. [cité 13 juin 2022]. COVID-19 : notre action. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-notre-action>
105. EMA. European Medicines Agency. 2021 [cité 13 juin 2022]. COVID-19 treatments. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
106. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Covid-19 : Point sur la prise en charge des patients en ambulatoire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310186/fr/covid-19-point-sur-la-prise-en-charge-des-patients-en-ambulatoire
107. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Prise en charge de premier recours des patients atteints de Covid-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190801/fr/prise-en-charge-de-premier-recours-des-patients-atteints-de-covid-19
108. EMA Jcovden product information [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf
109. EMA Vaxzevria product information [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf
110. DGS-Urgent - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent>
111. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees
112. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Avis n° 2021.0032/AC/SEESP du 12 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux vaccins à adénovirus suite aux nouvelles données disponibles sur la balance bénéfice/risque par tranche d'âge dans le contexte français. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266653/fr/avis-n-2021-0032/ac/seesp-du-12-mai-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-aux-vaccins-a-adenovirus-suite-aux-nouvelles-donnees-disponibles-sur-la-balance-benefice/risque-par-tranche-d-age-dans-le-contexte-francais

113. Archives DGS-Urgent - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/archives-dgs-urgent>
114. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères [Internet]. [cité 5 juill 2022]. La France, un acteur majeur de la solidarité vaccinale. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-et-rangere-de-la-france/developpement/priorites-sectorielles/la-sante/actualites-et-evenements-lies-a-la-sante/article/la-france-un-acteur-majeur-de-la-solidarite-vaccinale>
115. EMA Spikevax product information [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf
116. EMA Comirnaty product information [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
117. OMEDIT Ile de France Vaccination COVID-19 (Mise à jour le 13/06/22) [Internet]. 2022 [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/vaccination-covid-19/>
118. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Covid-19 : la HAS précise la place de Spikevax® dans la stratégie vaccinale. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale
119. Infectiologie.com [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Vaccins covid-19 : toutes les réponses à vos questions - Actualités -. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/fr/actualites/vaccins-covid-19-toutes-les-reponses-a-vos-questions_-n.html
120. Magnusson SE, Altenburg AF, Bengtsson KL, Bosman F, de Vries RD, Rimmelzwaan GF, et al. Matrix-MTM adjuvant enhances immunogenicity of both protein- and modified vaccinia virus Ankara-based influenza vaccines in mice. *Immunol Res* [Internet]. 2018 [cité 8 juill 2022];66(2):224-33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899102/>
121. WHO [Internet]. [cité 11 août 2022]. Efficacité potentielle, efficacité réelle et protection des vaccins. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>
122. EPI-PHARE [Internet]. 2022 [cité 9 août 2022]. Efficacité de la dose de rappel contre les hospitalisations pour Covid-19. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/rappel-vaccination-covid-19/>
123. EPI-PHARE [Internet]. 2022 [cité 11 août 2022]. Efficacité des vaccins contre les formes graves de Covid-19. EPI-PHARE. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/vaccins-covid-19/>
124. EPI-PHARE [Internet]. 2022 [cité 9 août 2022]. Covid-19 : efficacité des vaccins Janssen et Pfizer/BioNTech. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/efficacite-vaccins-janssen-pfizer-hospitalisation-covid19/>

125. EPI-PHARE [Internet]. 2021 [cité 9 août 2022]. Covid-19 : efficacité vaccinale. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact-vaccination-covid-octobre-2021/>
126. Drees [Internet]. [cité 9 août 2022]. Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes graves de Covid-19 - Exploitation des appariements SI-VIC-SI-DEP-VAC-SI de février à novembre 2021. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/estimation-de-lefficacite-vaccinale-contre-les-formes-graves>
127. Accorsi EK, Britton A, Shang N, Fleming-Dutra KE, Link-Gelles R, Smith ZR, et al. Effectiveness of Homologous and Heterologous Covid-19 Boosters against Omicron. *N Engl J Med* [Internet]. 23 juin 2022 [cité 9 août 2022];386(25):2433-5. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2203165>
128. Solidarites-sante.gouv.fr [Internet]. [cité 16 août 2022]. La pharmacovigilance, surveillance des médicaments. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
129. Glossaire ANSM | E [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/glossaire/E>
130. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 août 2022]. Stratégie de vaccination contre la COVID 19 - Anticipation des scénarios possibles de vaccination et recommandations préliminaires sur les populations cibles. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3197106/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-de-vaccination-et-recommandations-preliminaires-sur-les-populations-cibles
131. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 août 2022]. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
132. Raude J. L'hésitation vaccinale : une perspective psychosociologique. *Bull Académie Natl Médecine* [Internet]. 1 févr 2016 [cité 1 sept 2022];200(2):199-209. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919307514>
133. Benin AL, Wisler-Scher DJ, Colson E, Shapiro ED, Holmboe ES. Qualitative analysis of mothers' decision-making about vaccines for infants: the importance of trust. *Pediatrics* [Internet]. mai 2006;117(5):1532-41. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16651306/>
134. Verger P, Botelho-Nevers E, Garrison A, Gagnon D, Gagneur A, Gagneux-Brunon A, et al. Vaccine hesitancy in health-care providers in Western countries: a narrative review. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 3 juill 2022 [cité 8 sept 2022];21(7):909-27. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2056026>

135. WHO [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Ten health issues WHO will tackle this year. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
136. Rosselli R, Martini M, Bragazzi NL. The old and the new: vaccine hesitancy in the era of the Web 2.0. Challenges and opportunities. *J Prev Med Hyg* [Internet]. mars 2016 [cité 20 sept 2022];57(1):E47-50. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910443/>
137. Fitzpatrick M. The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to a Growing Vaccine Crisis. *J R Soc Med* [Internet]. mars 2006 [cité 12 juin 2023];99(3):156. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383764/>
138. Rao TSS, Andrade C. The MMR vaccine and autism: Sensation, refutation, retraction, and fraud. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2011 [cité 12 juin 2023];53(2):95-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136032/>
139. CHU de Montpellier : Site Internet [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/les-polemiques-et-les-fake-news-concernant-la-vaccination/sclerose-en-plaques-et-vaccination-contre-lhepatite-b>
140. Histoire d'une polémique : vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques [Internet]. 2018 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Sclerose-en-plaques>
141. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301.
142. Hésitation vaccinale, quelle réalité ? | Rencontres Santé publique France [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.rencontresantepubliquefrance.fr/sessions/hesitation-vaccinale/>
143. Deux arguments contre les vaccins obligatoires balayés par le Conseil d'Etat. *Le Monde.fr* [Internet]. 11 avr 2019 [cité 17 oct 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2019/04/11/vaccins-obligatoires-les-arguments-de-deux-collectifs-balayés-a-l-audience-du-conseil-d-etat_5448631_1651302.html
144. Inserm [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Que dit la science à propos des 11 vaccins obligatoires en France à partir de 2018 ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/dit-science-propos-11-vaccins-obligatoires-en-france-partir-2018/>
145. Loumé L. Sciences et Avenir. 2017 [cité 17 oct 2023]. 11 vaccins obligatoires : la moitié des Français opposés. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/11-vaccins-obligatoires-la-moitie-des-francais-opposes_115007
146. Drees [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/vaccinations-attitudes-et-pratiques-des-medecins-generalistes>

147. Lazarus JV, Wyka K, White TM, Picchio CA, Rabin K, Ratzan SC, et al. Revisiting COVID-19 vaccine hesitancy around the world using data from 23 countries in 2021. *Nat Commun* [Internet]. 1 juill 2022 [cité 5 sept 2022];13(1):3801. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-31441-x>
148. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, Tardy B, Rozaire O, Frappe P, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross-sectional survey. *J Hosp Infect* [Internet]. févr 2021 [cité 8 nov 2022];108:168-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7699157/>
149. Verger P, Scronias D, Dauby N, Adedzi KA, Gobert C, Bergeat M, et al. Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: a survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 8 nov 2022];26(3):2002047. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7848677/>
150. Paris C, Bénézit F, Geslin M, Polard E, Baldeyrou M, Turmel V, et al. COVID-19 vaccine hesitancy among healthcare workers. *Infect Dis Now* [Internet]. août 2021 [cité 8 nov 2022];51(5):484-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8098031/>
151. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *The Lancet* [Internet]. 13 mars 2021 [cité 8 nov 2022];397(10278):1023-34. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00306-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00306-8/fulltext)
152. INRAE Institutionnel [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Avantages, désavantages, risques... Ce qu'il faut savoir sur les vaccins à ARN. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/avantages-desavantages-risques-ce-quil-faut-savoir-vaccins-arn>
153. Johnson NF, Velásquez N, Restrepo NJ, Leahy R, Gabriel N, El Oud S, et al. The online competition between pro- and anti-vaccination views. *Nature* [Internet]. juin 2020 [cité 8 nov 2022];582(7811):230-3. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2281-1>
154. Burki T. The online anti-vaccine movement in the age of COVID-19. *Lancet Digit Health* [Internet]. 1 oct 2020 [cité 8 nov 2022];2(10):e504-5. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(20\)30227-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(20)30227-2/fulltext)
155. Peterson CJ, Lee B, Nugent K. COVID-19 Vaccination Hesitancy among Healthcare Workers—A Review. *Vaccines* [Internet]. 15 juin 2022 [cité 15 nov 2022];10(6):948. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9227837/>
156. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Stratégie vaccinale contre la Covid-19 - Stratégie de déploiement des vaccins disponibles - Note de cadrage. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3197104/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-strategie-de-deploiement-des-vaccins-disponibles-note-de-cadrage

157. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cité 2 janv 2023]. COVID-19 Map. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
158. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 2 janv 2023]. COVID Data Tracker. Disponible sur: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
159. Yale Medicine [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Omicron, Delta, Alpha, and More: What To Know About the Coronavirus Variants. Disponible sur: <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-variants-of-concern-omicron>
160. Franco-Paredes C. Transmissibility of SARS-CoV-2 among fully vaccinated individuals. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 janv 2022 [cité 2 janv 2023];22(1):16. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00768-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00768-4/fulltext)
161. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med* [Internet]. 24 févr 2022 [cité 3 janv 2023];386(8):744-56. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116597>
162. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 27 mars 2023]. Évolution des règles d'isolement et de quarantaine. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/evolution-des-regles-d-isolement-et-de-quarantaine>
163. Salle de presse | Inserm [Internet]. 2021 [cité 23 janv 2023]. Les vaccins à ARNm susceptibles de modifier notre génome, vraiment ? Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-vaccins-a-arnm-susceptibles-de-modifier-notre-genome-vraiment/41781/>
164. Immunology.org [Internet]. [cité 3 avr 2023]. How have COVID-19 vaccines been developed so fast? | British Society for Immunology. Disponible sur: <https://www.immunology.org/public-information/vaccine-resources/covid-19/covid-19-vaccine-infographics/speed-of-development>
165. Salle de presse | Inserm [Internet]. 2021 [cité 23 janv 2023]. Vaccins anti Covid-19 et thrombose : de quoi parle-t-on ? Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/vaccins-anti-covid-19-et-thrombose-de-quoi-parle-t-on/42760/>
166. ANSM [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Le risque de myocardite est augmenté mais reste faible après la première dose de rappel par un vaccin à ARNm et ce risque diminue avec l'allongement du délai entre les doses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-risque-de-myocardite-est-augmente-mais-reste-faible-apres-la-premiere-dose-de-rappel-par-un-vaccin-a-arnm-et-ce-risque-diminue-avec-lallongement-du-delai-entre-les-doses>
167. Centre Antipoisons Belge [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Comment un vaccin COVID-19 peut-il être sûr, si nous ne connaissons pas encore les effets à long terme? Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/comment-un-vaccin-covid-19-peut-il-tre-s-r-si-nous-ne-connaissons-pas-encore-les-effets-long-terme>
168. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 4 avr 2023]. COVID-19 and Your Health. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/reinfection.html>

169. 20minutes.fr [Internet]. 2021 [cité 23 oct 2023]. Vacciné mais contaminé par le Covid ? Il y a un délai avant d'être protégé. Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/sante/2972787-20210210-coronavirus-contaminations-quelques-jours-apres-vaccination-possible-car-protection-immediate>
170. Salle de presse de l'Inserm [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Un test PCR positif après avoir été vacciné, vraiment ? Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/canal-detox/un-test-pcr-positif-apres-avoir-ete-vaccine-vraiment/>
171. Ikewaki N, Kurosawa G, Levy GA, Preethy S, Abraham SJK. Antibody dependent disease enhancement (ADE) after COVID-19 vaccination and beta glucans as a safer strategy in management. *Vaccine* [Internet]. 6 avr 2023 [cité 23 oct 2023];41(15):2427-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9992059/>
172. Ashwanden C. Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible. *Nature* [Internet]. 18 mars 2021 [cité 20 déc 2022];591(7851):520-2. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00728-2>
173. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=cathepsine>
174. Dictionnaire académie nationale de médecine - Chimiokine. In: Dictionnaire de l'académie nationale de médecine [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=chimiokine>
175. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-de-human-leukocyte-antigen>
176. Vaccination info service [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Qu'est ce que le cocooning ? Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Media/Media-VIS-PRO/Multimedia/Qu-est-ce-que-le-cocooning>
177. Definition of cytokine - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cytokine>
178. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw* [Internet]. 13 août 2018 [cité 4 août 2023];18(4):e27. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117512/>
179. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=exsudat>
180. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Dev Camb Engl* [Internet]. 15 juin 2013 [cité 4 août 2023];140(12):2463-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666375/>

181. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: Mechanism of Action, Role in Disease, and Therapeutics. *Nat Med* [Internet]. juill 2015 [cité 4 août 2023];21(7):677-87. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519035/>
182. Payne S. Chapter 2 - Virus Structure. In: Payne S, éditeur. *Viruses* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 4 août 2023]. p. 13-21. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128031094000027>
183. Neoplasia – definition, nomenclature and spread – Pathologia [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://pathologia.ed.ac.uk/topic/neoplasia-definition-nomenclature-and-spread/>
184. Définition néoplasme [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/N/neoplasme>
185. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* [Internet]. 5 mars 2004 [cité 6 août 2023];303(5663):1532-5. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1092385>
186. Opsonin - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/opsonin>
187. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=pand%C3%A9mie>
188. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=paratope>
189. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=phagocytose>
190. Véronique Zupan, Thierry Lacaze-Masmonteil Le surfactant pulmonaire : de la physiopathologie à la thérapeutique; *Médecine/Sciences* (1993) N°9. 9:11.
191. Kielian M, Rey FA. Virus membrane-fusion proteins: more than one way to make a hairpin. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. janv 2006 [cité 26 avr 2022];4(1):67-76. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1326>
192. Jeannin P, Jaillon S, Delneste Y. Biologie des récepteurs de l'immunité innée : applications cliniques et thérapeutiques. *Rev Francoph Lab* [Internet]. 1 juill 2010 [cité 13 août 2023];2010(424):41-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X10706080>

IX. Annexes

A. Schémas posologiques utilisables en primo-vaccination ou en rappel pour la vaccination contre SARS-CoV 2

1. Notions générales

Selon les dernières recommandations (Avril 2023), la primo-vaccination en population générale est désormais déconseillée quoique disponible pour les patients en formulant la demande. Elle demeure recommandée cependant, ainsi que le recours à des injections de rappel pour les sujets à risque de forme grave, dans une optique de prévention des formes graves, des hospitalisations et des décès (les indicateurs montrant toujours une faible circulation du virus). Une harmonisation des délais d'éligibilité aux doses de rappel a été proposée par la HAS de sorte que toute injection de rappel se situe au moins 6 mois après la dernière injection ou infection.

Concernant le choix de la spécialité, la recommandation générale consiste à opter pour les vaccins à ARNm, aussi bien en primo-vaccination qu'en rappel. Pour le cas particulier des sujets de moins de 30 ans, c'est le vaccin Comirnaty® qui doit être privilégié. Les vaccins monovalents (Cominarty® en particulier) sont les seuls recommandés dans le cadre de la primo-vaccination. Les vaccins bivalents ne sont indiqués que dans le cadre d'injections de rappel. Le refus ou l'impossibilité d'utiliser un vaccin à ARNm autorise l'utilisation du vaccin Nuvaxovid® aussi bien en rappel qu'en primo-vaccination. D'après ces recommandations et son AMM, le vaccin le plus récent (VidPrevtyn Beta® des laboratoires Sanofi) ne pourra être utilisé qu'en rappel et pour une seule itération chez les patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir de vaccin ARNm.

Vaccin	Spikevax® Bivalent (Original/Omicron BA.1)	Spikevax® Bivalent (Original/Omicron BA.4-5)
Primo-Vaccination	-	
Rappel	6 mois après la dernière dose/infection Si âge < 30 ans : Cominarty® bivalent recommandé Si âge > 30 ans : Cominarty® ou Spikevax® Bivalents recommandés	

2. Schémas posologiques recommandés chez l'adulte

Vaccin	Cominarty® monovalent	Cominarty® bivalent (Original/Omicron BA.4-5)
Primo-Vaccination	2 doses, espacées de 21-24 j	-
Rappel	6 mois après la dernière dose/infection Si âge < 30 ans : Cominarty® bivalent recommandé Si âge > 30 ans : Cominarty® ou Spikevax® Bivalents recommandés	

Les vaccins suivants, utilisant la technologie des protéines recombinantes, pourront être proposés en alternative des vaccins ARNm en cas de refus ou de contre-indication vis-à-vis de ces derniers.

Vaccin	Nuvaxovid®	VidPrevtin Beta®
Primo-Vaccination	Vaccination homologue : 2 doses espacées de 21-24 j Vaccination hétérologue : 25-35 j après la première dose	-
Rappel	6 mois depuis la dernière dose/infection	6 mois depuis la dernière dose/infection Ne peut être utilisé qu'à une seule reprise, en rappel (quel que soit le rang)

**B. Composition des vaccins anti-SARS-CoV 2 autorisés en France
(44–48)**

Vaccins à vecteur viral non répliatif	
Jcovden®	Vaxzevria®
Adénovirus type 26 codant pour la glycoprotéine spike du SARS-CoV 2	Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine spike du SARS-CoV 2
2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HBCD)	L-Histidine
Acide citrique monohydraté	Chlorhydrate de L-Histidine monohydraté
Éthanol	Chlorure de magnésium hexahydraté
Acide chlorhydrique	Polysorbate-80 (E 433)
Polysorbate-80	Éthanol
Chlorure de sodium	Saccharose
Hydroxyde de sodium	Chlorure de sodium
(Citrates trisodique dihydraté)	Édétate disodique (dihydraté)
Eau pour préparations injectables	Eau pour préparations injectables

Vaccins à ARNm	
Comirnaty®	Spikevax®
Tozinaméran (ARNm codant la protéine spike)	Élasoméran (ARNm codant la protéine spike)
((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)	SM-102 (heptadécane-9-yl 8-{(2-hydroxyéthyl) [6-oxo-6-(undécyloxy) hexyl] amino}octanoate)
2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécyllacétamide (ALC-0159)	Cholestérol
1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)	1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
Cholestérol	1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxy polyéthylène glycol-2000 (PEG2000-DMG)
Chlorure de potassium	Trométamol
Phosphate monopotassique	Chlorhydrate de trométamol
Chlorure de sodium	Acide acétique
Phosphate disodique dihydraté	Acétate de sodium trihydraté
Saccharose	Saccharose
Eau pour préparations injectables	Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)	
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)	

Vaccin à protéines recombinantes (Nuvaxovid®)	
Immunogène & Excipients	Adjuvant Matrix-M
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté	Cholestérol
Dihydrogénophosphate sodique monohydraté	Phosphatidylcholine (dont all-rac- α -tocophérol)
Chlorure de sodium	Dihydrogénophosphate de potassium
Polysorbate 80	Chlorure de potassium
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)	Hydrogénophosphate disodique dihydraté
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)	Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables	Eau pour préparations injectables
	Fractions A et C d'extrait de <i>Quillaja Saponaria</i>

Vaccin à protéines recombinantes (VidPrevtyn Bêta®)	
Immunogène & Excipients	Adjuvant AS03
Protéine spike du virus SARS-CoV 2 (souche B.1.351) recombinante	Squalène
Phosphate monosodique monohydraté	DL-alpha-tocophérol
Phosphate disodique dodécahydraté	Polysorbate 80
Chlorure de sodium	Chlorure de sodium
Polysorbate 20	Hydrogénophosphate disodique
Eau pour préparations injectables	Dihydrogénophosphate de potassium
	Chlorure de potassium
	Eau pour préparations injectables
	Traces d'éthoxylate d'octylphénol

C. Déterminants associés à l'hésitation vaccinale (35)

<p style="text-align: center;">Influences contextuelles <i>(Influences historiques, socio-culturelles, institutionnelles, économiques, politiques)</i></p>	Communication et environnement médiatique
	Influenceurs majeurs, Figures du programme de vaccination, lobbies pr ou anti-vaccination
	Influences historiques
	Religion, culture, genre, déterminants socio-économiques
	Politiques, Stratégies
	Barrières géographiques
	Perception de l'industrie pharmaceutique

<p style="text-align: center;">Influences individuelles et collectives <i>(Influences émergeant de la perception personnelle du vaccin ou influences de l'environnement social)</i></p>	Expériences personnelles, familiales et/ou communautaires concernant la vaccination, incluant la douleur
	Croyances et attitudes concernant la santé et la prévention
	Connaissances / Conscience
	Confiance et expériences personnelles concernant le système de santé et les professionnels de santé
	La vaccination conçue comme une norme sociale vs inutile ou délétère

<p style="text-align: center;">Vaccins et vaccinations <i>(Problèmes spécifiques en lien direct avec le vaccin ou la vaccination en général)</i></p>	Preuves scientifiques et épidémiologiques concernant le rapport bénéfice/risque
	Introduction d'un nouveau vaccin, d'une nouvelle formulation ou d'une nouvelle recommandation pour un vaccin existant
	Mode d'administration
	Conception du programme de vaccination, méthodologie (campagne de vaccination de masse ou programme de routine, ...)
	Fiabilité et/ou source d'approvisionnement en vaccins et/ou équipement de vaccination
	Calendrier vaccinal
	Coût
	Degré de recommandation et/ou base de connaissance et/ou attitude des professionnels de santé

X. Glossaire

C

Cathepsine : Endoprotéinase intracellulaire. (173)

Chimiokine : Les chimiokines ou chemokines consistent en un ensemble de cytokines induisant la migration des leucocytes vers le site de sécrétion de ces molécules ainsi que leur activation. (174)

Chimiotactisme : Le chimiotactisme se définit comme un phénomène de recrutement cellulaire vers un site donné grâce à la production de médiateurs solubles. (1)

CMH : Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité consiste en un ensemble de molécules situées à la surface cellulaire et ayant pour principale fonction la présentation des peptides antigéniques au récepteur des lymphocyte T (TCR). (175)

Cocooning : Le cocooning consiste en une stratégie vaccinale, originellement utilisée pour protéger les nouveau-nés de la coqueluche en vaccinant l'ensemble de leur entourage proche. (176)

Commutation isotypique : La commutation isotypique désigne l'évènement de rapprochement d'un gène réarrangé VDJ avec un nouveau segment génique codant pour des domaines constants correspondant à une classe d'immunoglobuline différente. (1)

CTL : Désignent la forme activée des lymphocytes T CD 8 +, dotées d'une activité cytotoxique. (1)

Cytokine : Les cytokines désignent un type de protéines produites par certaines cellules immunitaires ou non immunitaires et ayant des effets sur le système immunitaire. Certaines cytokines vont avoir pour effet de stimuler le système immunitaire, d'autre vont avoir pour effet de le freiner. (177)

D

DAMPs : Les DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) sont des molécules de danger endogènes relâchées par les cellules endommagées ou tuées et capables d'activer la réponse immunitaire innée en interagissant avec les PRRs. (178)

E

Exsudat : Ensemble des éléments figurés et liquidiens qui, ayant traversé la paroi vasculaire au cours d'un processus inflammatoire, s'accumulent dans le tissu conjonctif, créant un œdème, ou dans une cavité séreuse, créant un épanchement. (179)

H

Hématopoïèse : Désigne le processus par lequel sont formées les cellules sanguines.(180)

Hypermutations somatiques : Désignent les mutations ponctuelles, insertions et délétions qui sont introduites dans la séquence nucléotidique codant la région variable de l'immunoglobuline produite par les lymphocytes B suite à une stimulation antigénique. (1)

I

Inflammasome : Les inflammasomes correspondent à des récepteurs/détecteurs associés à la réponse immunitaire innée régulant l'activation de la caspase-1 et induisant l'inflammation en réponse à une infection par des micro-organismes ou à la présence de molécules dérivées des protéines de l'hôte. (181)

L

Lignée : Une lignée génétique est un groupe de virus étroitement liés à un ancêtre commun. SARS-CoV 2 possède de nombreuses lignées, toutes responsables de la COVID-19. (80)

M

Matrice (Virale) : La matrice virale désigne une structure protéique inconstante présentée par certains virus jouant un rôle dans l'assemblage des particules virales et l'ancrage de la nucléocapside à l'enveloppe virale. (182)

Membrane (Hyaline) : Exsudats riches en fibrine qui empêchent l'accumulation de fluides dans les alvéoles pulmonaires mais limitent également les échanges gazeux. (93)

N

Néoplasie : Correspond aux processus aboutissant à la croissance d'un néoplasme, c'est-à-dire une tumeur constituée de cellules proliférant de façon excessive, qu'elle soit cancéreuse ou non. (183,184)

Nétose : Mécanisme d'activation de certains leucocytes consistant à projeter dans le milieu extracellulaire des filaments de chromatine décondensée recouverts d'agents microbicides afin de piéger et détruire des micro-organismes. A noter que ce mécanisme peut aussi être fatal à la cellule activée et occasionner des effets délétères sur le microenvironnement tissulaire. (185)

Nucléocapside : Désigne l'ensemble formé par l'association entre le génome viral et l'enveloppe protéique le protégeant. (182)

O

Opsonine : Se définit comme une molécule rendant un élément du non-soi reconnaissable pour le système immunitaire. (186)

P

Pandémie : Épidémie affectant de nombreux pays voire le monde entier ou encore, atteignant la majorité des individus d'un même pays. (187)

Paratope : Site par lequel la molécule d'anticorps se lie à un épitope. Il comprend les acides aminés déterminant la spécificité de l'anticorps. (188)

Phagocytose : Phénomène aboutissant à la destruction de particules du non-soi suite à leur capture par certaines cellules (essentiellement polynucléaires et macrophages). Il se compose de plusieurs étapes : adhérence directe ou par opsonisation, ingestion, englobement. (189)

Pneumocytes : Les pneumocytes de type I sont les cellules couvrant l'essentiel de la surface alvéolaire pulmonaire et responsables des échanges gazeux. Les pneumocytes de type II produisent le surfactant pulmonaire lequel réduit la tension de surface alvéolaire au cours de la respiration et empêche le collapsus alvéolaire. Ce sont également les génitrices des pneumocytes de type I. (93,190)

Protéine (de fusion) : Le cycle répliatif des virus enveloppés étant fondé sur un parasitisme intracellulaire obligatoire, il est donc nécessaire que ceux-ci puissent s'introduire au moins en partie dans la cellule hôte afin de se multiplier. Les protéines de fusion situées sur l'enveloppe virale sont responsables de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique de la cellule hôte. Le caractère crucial de cette étape pour la réplication virale a fait de son inhibition une option supplémentaire utilisable en thérapeutique antivirale. (191)

PRR : Les PRR constituent une famille de récepteurs ayant pour rôle la détection de signaux de danger d'origine endogène (soi altéré) ou exogène (micro-organismes). (192)

R

RISC (Complexe) : Complexe protéique impliqué chez les eucaryotes dans la régulation de l'expression génique post-transcriptionnelle, mais également dans l'immunité antivirale. Ce complexe, mis en jeu suite à la détection de fragments d'ARN double brins, cible et dégrade de manière sélective certaines séquences d'ARN. (79)

V

Variant : On appelle variant un génome viral contenant au moins une mutation par comparaison à une souche de référence. (80)

XI. Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.