



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية  
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

**ASJP**  
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



## ARTICLE ORIGINAL

# Étude comparative du potentiel immunogène de deux vaccins de la COVID-19 : Vaccin Inactivé Vs Vaccin Vectorisé

Comparative Study of the immunogenic potential of two COVID-19 Vaccines: Inactivated Vaccine Vs Vectorized Vaccine

Youcef ZIANI<sup>a,\*</sup>, Mouncif TAMANI<sup>a</sup>, Nassima AMMI<sup>a</sup>, Soraya Mezghiche<sup>a</sup>, Hadjer Bouraoui<sup>a</sup>, Syla CHEBREK<sup>a</sup>, Kamel MANSOURI<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université d'Alger 1, Algérie

### MOTS CLÉS

Covid 19 ;  
Immunogénéité ;  
Vaccin inactivé ;  
Vaccin vectorisé.

### Résumé

**Introduction :** face à la pandémie causée par le coronavirus SRAS-CoV2 identifié fin 2019 le grand défi était de développer un vaccin en très peu de temps. Certaines firmes ont opté pour les vaccins vectorisés de nouvelle génération en raison de leur production plus rapide, alors que d'autres sont restés sur l'ancienne génération de vaccins inactivés.

**Méthodes :** Notre étude consiste à une évaluation comparative du potentiel immunogène de deux types de vaccins. Quatre groupes de souris BALB/C ont été vaccinés avec soit un vaccin inactivé soit un vaccin vectorisé en suivant deux protocoles avec une seule dose ou avec deux doses. Les taux d'anticorps SARS-CoV2 sériques ont été quantifiés au moyen d'un test ELISA indirect.

**Résultats :** Une dose du vaccin vectorisé a généré un taux d'anticorps anti SARS-CoV2 supérieur (+19,6%) par rapport à une dose du vaccin inactivé. Le vaccin inactivé à deux doses présente un potentiel immunogène plus puissant ( $\times 2.5$ ) par rapport au vaccin vectorisé. La deuxième dose du vaccin inactivé a généré un taux d'anticorps SARS-CoV2 significativement supérieur (+418,26%) (ppar rapport à une dose unique, La deuxième dose de vaccin vectorisé a généré un taux d'anticorps SARS-CoV2 non significativement supérieur (+38,3%) par rapport à une dose unique.

**Conclusion :** le vaccin inactivé possède un potentiel immunogène plus puissant par rapport au vaccin vectorisé notamment avec 2 doses, ces données sont à confirmer par des études pré cliniques et cliniques plus approfondies; le vaccin vectorisé pourrait présenter un potentiel immunogène supérieur après une reconception de sa démarche de développement.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Covid 19;  
Immunogenicity;  
Inactivated vaccine;  
Vectorized vaccine.

## Abstract

**Introduction :** faced with the pandemic caused by the SARS-CoV2 coronavirus identified at the end of 2019, the great challenge was to develop a vaccine in a very short time. Some companies have opted for new generation vectored vaccines because of their faster production, while others have remained on the older generation of inactivated vaccines.

**Methods :** Our study is a comparative evaluation of the immunogenic potential of two types of vaccines. Four groups of BALB/C mice were vaccinated with either an inactivated vaccine or a vectorized vaccine following two single-dose or two-dose protocols. Serum SARS-CoV2 antibody levels were quantified using an indirect ELISA test.

**Results:** a dose of the vectorized vaccine produced a higher level of SARS-CoV2 antibodies (+19.6%) compared to one dose of the inactivated vaccine. The two-dose of the inactivated vaccine has a stronger immunogenic potential ( $\times 2.5$ ) than the two doses of the vectorized vaccine. The second dose of the inactivated vaccine generated a significant ( $p < 0.05$ ) higher level of SARS-CoV2 antibodies (+418.26%) compared to a single dose, the second dose of vectorized vaccine generated a non-significant higher level (+38.3%) of SARS-CoV2 antibodies compared to one dose.

### Conclusion :

Our results show that the inactivated vaccine have a more powerful immunogenic potential compared to the vectorized vaccine especially with 2 doses, our data are to be confirmed by more in-depth pre-clinical and clinical studies, as well as the vectorized vaccine could have a higher immunogenic potential after a redesign of its development approach.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

\* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : nassimaammi@gmail.com (N. Ammi)

## Introduction :

La vaccination fait partie intégrante de la santé humaine depuis plusieurs décennies ; il s'agit d'une immunisation active reposant sur le principe d'introduire un agent infectieux atténué chez un hôte réceptif en vue d'acquérir une immunité active et spécifique (1), elle a permis entre autres d'éradiquer la variole en 1976, et ceci grâce à des campagnes mondiales dirigées par l'OMS (2).

Les coronavirus (CoVs) sont responsables d'infections respiratoires et digestives, ils sont divisés en quatre genres (AlphaCoVs, Bêta CoVs, Gamma CoVs et Delta CoVs). Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux alpha coronavirus (HCoV-NL63, HCoV229E) et quatre betacoronavirus (HCoVOC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS CoV), en Décembre 2019, un nouveau beta coronavirus, le SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) est apparu en chine chez des patients présentant un tableau de pneumonie sévère(3).

Le virus SRAS-CoV2 possède quatre protéines structurelles, la glycoprotéine de surface (spike) (S), la protéine de membrane M, d'enveloppe E et de nucléocapside N qui sont cruciales dans le processus d'infection. La protéine S est composée de deux sous unités S1 et S2, S1 contient le domaine RBD qui se lie au récepteur ACE2 de la cellule hôte, tandis que S2 est responsable de la fusion membranaire (4), cette protéine est utilisée dans un processus en plusieurs étapes consistant à se lier aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) des cellules de l'hôte et à fusionner avec la membrane pour pénétrer dans la cellule ; dans la plupart des cas ce sont des cellules Épithéliales alvéolaires ou intestinales (5) ; La protéine S est également une cible thérapeutique immunogène majeure (6), d'ailleurs nombreux sont les vaccins de la COVID-19 (coronavirus disease) qui visent à induire la synthèse des anticorps antiS1 neutralisants. Les scientifiques du monde entier ont travaillé sans relâche avec détermination et persévérance pour développer des vaccins contre ce virus ; dans

le cadre du processus de développement, les vaccins doivent être soumis à des essais cliniques et précliniques rigoureux, raison pour laquelle le développement d'un nouveau vaccin prend habituellement entre 15 et 20 ans ; les procédures furent radicalement différentes à l'arrivée de la pandémie, en effet les premiers vaccins anti-COVID19 furent mis sur le marché à peine 18 mois (Figure 1) après isolement du germe en raison d'essais réalisés à une vitesse inédite (7)

Les premières études indiquent que la nouvelle génération de vaccins vectorisés est plus efficace que l'ancienne (8), c'est dans ce cadre que nous avons décidé de comparer la réponse humorale induite par ces deux vaccins de différents types à une dose et à deux doses, en les injectant à des souris BALB/C dans le but de définir le titre en anticorps anti-SARS-CoV2 sériques 14 jours après la première dose et 14 et 28 jours après deux doses via la technique immunoenzymatique ELISA indirecte.

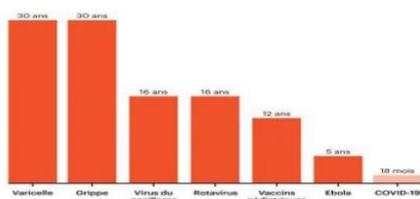


Figure 01 : Durée de développement de certains vaccins (09)

## Matériel et méthodes

Cette étude a été réalisée au niveau du service de Pharmacotoxicologie de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques. Les souris utilisées ont été approvisionnées de l'animalerie de l'Institut Pasteur d'Alger (Annexe Kouba)

Notre travail a consisté en une évaluation comparative du potentiel immunogène de deux types de vaccins destinés à la covid 19 ; inactivé et vectorisé via un test in-vivo chez des souris BALB/C. Le protocole suivi comprenait deux essais : un essai à une seule dose et un essai à deux doses de chaque vaccin. Après injection des produits à tester des prélèvements ont été réalisés en différents temps (Figure 02) Les sérums à différents niveaux de dilutions ont été déposés sur les puits de microplaques préparées en interne afin de former des complexes immuns Antigène-Anticorps. Par la suite un Anticorps conjugué à une enzyme permet de quantifier les Anticorps anti-SARS-Cov2 en utilisant un substrat chromogène. La lecture des densités optiques a été faite à l'aide d'un spectrophotomètre. La densité optique est proportionnelle à la quantité d'Anticorps.

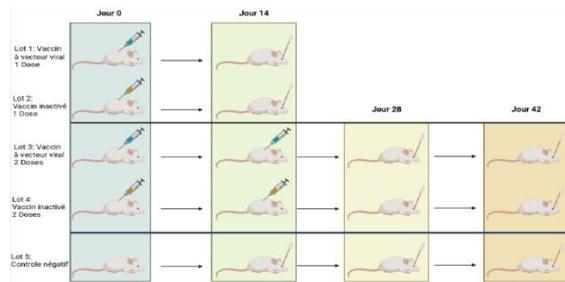


Figure 02 : Schéma de l'étude

## Résultats

Nous avons noté que le groupe ayant développé la réponse immunitaire la plus importante est celui ayant reçu le vaccin inactivé à 2 doses espacées de 02 semaines, avec un titre moyen de 123200 après 14 jours de la deuxième administration et de 93257,14 après 28 jours de la deuxième administration.

Les groupes qui ont présenté les titres d'anticorps les plus bas sont : le groupe du vaccin vecteur viral administré une seule fois avec un titre moyen de 29600 et le groupe du vaccin inactivé administré une seule fois avec un titre moyen de 23771,42, respectivement (Figure 3) ; à noter que pour ces deux derniers le groupe du vaccin vectorisé a généré 19.6% plus d'anticorps anti-SARS-CoV2 par rapport au groupe du vaccin inactivé, cette différence n'est cependant pas statistiquement significative. (Figure 4.a)

Parallèlement, nous avons noté que le vaccin inactivé administré en 2 doses a généré 2.5 fois et 2.83 fois plus d'anticorps anti-SARS-CoV2 par rapport au vaccin vectorisé administré à 2 doses et ce après 14 jours et 28 jours de l'administration de la deuxième dose respectivement). Il a été également relevé que dans un intervalle de 14 jours le taux d'anticorps du groupe du vaccin inactivé a baissé de 24,3 % alors que le groupe du vaccin vectorisé a perdu 31,4% du taux d'immunogénéité (Figures 4.b, 4.c et 4.d).

Une différence significative ( $p$ -value<0,05) a été observée entre le groupe ayant reçu une seule dose du vaccin inactivé (14j) et celui ayant reçu deux doses du même vaccin (14j), en effet ce dernier a généré 5 fois plus d'anticorps anti-SARS-CoV2 (Figure 4.e). Par opposition il n'y avait pas une différence significative du titre en anticorps entre le groupe ayant reçu une seule dose et celui ayant reçu deux doses du vaccin vectorisé (Figure 4.f)

Il a été également noté que deux doses du vaccin inactivé après 28jrs ont généré presque 2 fois plus d'anticorps anti-SARSCoV 2 relativement au taux généré par deux doses du vaccin vectorisé après juste 14jrs (Figure 4.g)

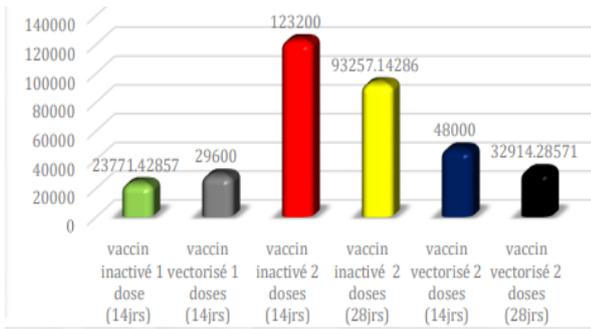


Figure 03 : Titres d'antioprs anti SARS-Cov2 chez les groupes étudiés

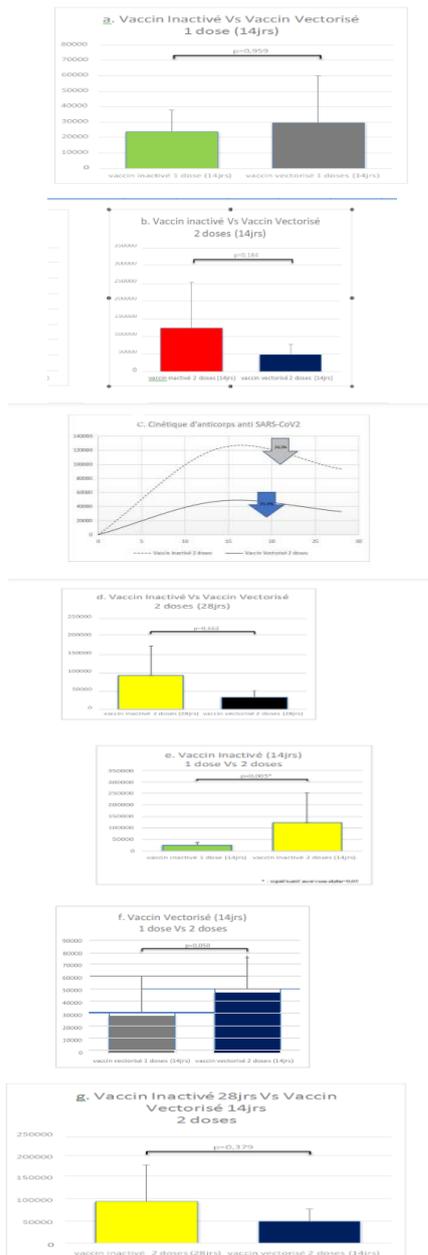


Figure 04 : Comparaison statistique des titres d'anticorps anti SARS-CoV2 sérique générés par les vaccins COVID-19

## Discussion

Depuis le développement des tous premiers vaccins contre la covid 19, le monde reste incertain quant à leur fiabilité, d'ailleurs de nombreuses études ont montré l'échec de certains d'entre eux contre les nouveaux variants du SARS-CoV2 (10), ainsi une variabilité mondiale de l'efficacité obtenues des différents vaccins (11) voire parfois du même vaccin (12) rend la tâche difficile aux autorités compétentes pour choisir effectivement celui qui pourra réduire les coûts médicaux tels que les hospitalisations et autres complications graves. Aujourd'hui il reste près de trois milliards de personnes non encore vaccinées (13) en raison de l'hésitation de l'opinion publique qui reste incertaine et non confiante concernant l'efficacité de ces vaccins (14) par conséquent les systèmes de santé luttent difficilement contre cette pandémie.

Dans notre étude le potentiel immunogène de deux différents types à savoir les vaccins inactivés et ceux vectorisés a été comparé. La mesure des taux d'anticorps anti SARS-CoV2 sériques permet d'évaluer la réponse humorale générée par les deux vaccins. Les souris BALB/C ont été choisies en raison de leur profil immunodéficient (Th2-déficient) (15), cette caractéristique permet d'éviter les réponses immunitaires allergiques croisées sécrétant des IgE pouvant interférer avec la cinétique des anticorps (16). Elles sont en outre connues pour leur réponse humorale (17) permettant de bien estimer le taux d'anticorps IgA IgG IgM. Ces derniers constituent le profil sérologique reporté chez les patients infecté par le SARS-CoV2 selon l'étude de Plaçais L, Richier Q (18). Les BALB/C sont très utilisées lors des études précliniques visant à évaluer l'efficacité des immunothérapies et des vaccins (19) Nous avons opté pour un échantillon de huit souris par groupe en raison de l'éthique (la règle des 3 R créé par Russell et Burch 1959) qui impose d'utiliser un nombre restreint d'animaux. (20).

La technique ELISA s'avère une méthode fiable, sensible et spécifique, elle est utilisée pour la détection et la quantification précises d'agents biologiques principalement les protéines dans l'industrie biotechnologique. De plus, elle a toujours fourni des données quantitatives hautement reproductibles qui en font un outil biotechnologique bénéfique pour la recherche scientifique et le diagnostic clinique. (21) le titrage des anticorps anti SARS-Cov s'est basé sur un test ELISA indirecte où l'antigène fixé sur la microplaque est l'antigène viral entier du SARS-CoV2, cela permet de cibler tous les anticorps dirigés contre le SARS-CoV2 spécialement l'anticorps Anti S1.

Concernant l'évaluation statistique des résultats il a été opté pour le test nonparamétrique Mann-Whitney pour deux raisons : la première porte sur

la petite taille de nos échantillons et la deuxième sur la distribution de nos données qui n'obéit pas à une loi normale (22).

Nos résultats montrent qu'une seule dose du vaccin vectorisé a généré un taux d'anticorps anti-SARS-Cov 2 supérieur de +19.2% par rapport à une dose de vaccin inactivé. Ces résultats se trouvent en concordance avec plusieurs études telles que l'étude clinique comparative de l'immunogénicité de Gam-COVID-Vac (vaccin vectorisé) et BIBP-CorV (vaccin inactivé) où les résultats présentent une différence de +72,75% (23). Ceci pourrait être due au fait que le vaccin vectorisé possède un mécanisme d'action beaucoup plus rapide grâce à son vecteur. Les vaccins vectorisés utilisent une technologie plus avancée que ceux inactivés. Leur mécanisme d'action consiste à délivrer au moyen d'un adénovirus atténué le gène codant pour l'antigène (qui est la protéine S1 pour le cas du SARS-CoV2) à une cellule hôte présentatrice d'antigène, en exploitant sa machinerie cellulaire. Plusieurs copies de cette protéine seront produites pour être présentées aux lymphocytes auxiliaires T4, par la suite elles induiront la multiplication des Lymphocytes B qui vont se différencier en Plasmocytes sécréteurs d'anticorps. D'autre part, le vaccin inactivé utilise une technique traditionnelle, il induit davantage une réponse immunitaire humorale que cellulaire par rapport au vaccin vectorisé. Il pénètre dans les cellules hôtes par endocytose et stimule les lymphocytes auxiliaires T4, ce qui entraîne une activation de la réponse immunitaire humorale (24).

Concernant le protocole employant deux doses, les résultats montrent que ces dernières génèrent plus d'anticorps par rapport à une seule dose. Ils s'avèrent comparables à ceux d'autres études comme celle comparant l'immunogénicité d'une seule dose et de deux doses d'un vaccin inactivé (25) ainsi que l'étude clinique publiée sur LANCET comparant une seule dose et deux doses de ChAdOx1 nCoV-19(26) Les résultats montrent que les deux doses du vaccin inactivé ont généré plus d'anticorps par rapport aux deux doses du vaccin vectorisé ; cette différence n'est pas reportée dans certains d'études à l'exemple de l'étude clinique publiée dans le journal Vaccine Elsevier comparant l'immunogénicité de deux vaccins dans laquelle il a été retrouvé que le ChAdOx1 nCoV-19 après la deuxième dose a généré +15,9% d'anticorps par rapport au CoronaVac (27).

Notre étude a révélé que les deux doses du vaccin vectorisé n'ont pas généré significativement plus d'anticorps par rapport à une dose unique ce qui a été démontré dans l'étude clinique publiée dans le journal britannique de la pharmacologie où une seule dose du vaccin vectorisé confère une

protection immunitaire comparable à deux doses (28), par opposition l'étude clinique publiée par l'Association coréenne de la médecine interne montre que les deux doses du vaccin vectorisé ont généré de façon significative une réponse humorale supérieure par rapport à une seule dose (29). Par contre le taux d'anticorps généré par deux doses du vaccin inactivé est significativement (P-value <0.05) supérieur ( $\times 5$ ) par rapport à une seule dose. Similairement les résultats de l'étude évaluant la cinétique de la réponse humorale induite par le CoronaVac montrent que la deuxième dose du vaccin inactivé a généré significativement plus ( $\times 3.5$ ) d'anticorps par rapport à une dose (30) ; cette différence pourrait être due à la possibilité d'une réponse immunitaire qui a eu lieu contre le vecteur adénoviral et qui a nui à l'induction de la deuxième réponse immunitaire par le vaccin vectorisé. Bien que l'utilisation d'un vecteur adénoviral non-humain empêche la possibilité d'une immunité préexistante contre le vecteur dans le cas du vaccin AstraZeneca (28), la réutilisation du même vecteur pour la deuxième dose pourrait donner lieu à une immunité antivectorielle qui interfère avec la réponse à la deuxième dose du vaccin (31) ; d'autres firmes pharmaceutiques ont utilisé différents vecteurs adénoviraux pour contourner ce phénomène, comme dans le cas du vaccin vectorisé Sputnik. Cela a été démontré dans l'étude publié dans la revue scientifique NATURE où les résultats montrent que les deux doses de Gam-COVID-19 utilisant des adénovirus hétérologues peuvent être d'une importance particulière (32) De plus plusieurs études ont montré que les protocoles de vaccination hétérologues donnent un meilleur résultat, ces derniers qui consistent à administrer deux différents types de vaccins. Citant comme un exemple l'étude clinique publiée dans le Journal Vaccine ELSEVIER comparant l'immunogénicité des protocoles de vaccination homologue et hétérologue où le protocole hétérologue a généré +264.85% d'anticorps par rapport à celui homologue (27) Autrement Cette différence peut être expliquée par le fait que le vaccin vectorisé utilise une matrice ADN qui code essentiellement pour la protéine S1 (AstraZeneca) ce qui fait que les autres cibles thérapeutiques contre le SARS- CoV2 ne sont pas sollicités alors que le vaccin inactivé est constitué de l'ensemble de l'entité virale du SARS- CoV2 incluant non seulement la protéine S mais aussi d'autres protéine virales tels que les protéines N, E, M. 28 jours suivant la deuxième dose, les titres en anticorps des souris ayant reçus le vaccin vectorisé baissent beaucoup plus rapidement que ceux des souris ayant reçus le vaccin inactivé, ceci pourrait être dû au fait que le vaccin vectorisé possède un mécanisme d'action rapide induisant une réponse humorale rapide,

qui attaque précocement même les cellules productrices d'antigène, cela affecte la présentation de l'antigène au système immunitaire, par conséquent l'immunogénicité conférée par le vaccin vectorisé ne persiste pas dans le temps. Par contre le vaccin inactivé a l'avantage d'être équipé d'un adjuvant qui agit en favorisant l'induction d'une réponse immunitaire humorale durable (24). A noter que notre méthode quantifie la totalité des anticorps anti SARS-CoV2 et non pas spécifiquement les IgG ou les IgM. De plus cette étude n'évalue pas la réponse cellulaire induite par les deux vaccins, ce qui peut sous-estimer le potentiel immunogène des deux vaccins. Malgré ces limites, nos données fournissent des renseignements utiles sur le potentiel immunogène des deux types des vaccins contre la COVID-19 étudiés.

## Conclusion

L'hypothèse selon laquelle les vaccins vectoriels de nouvelle génération sont plus immunogènes que le vaccin inactivé n'est applicable que dans le cas d'une seule dose, en effet les résultats démontrent que dans le cas de deux doses, le vaccin inactivé possède un potentiel immunogène beaucoup plus puissant que le vaccin vectorisé. On peut aussi rajouter que même après 28 jours de la seconde dose administrée aux souris BALB/C, le potentiel immunogène du vaccin inactivé reste beaucoup plus élevé par rapport au vaccin vectorisé qui perd de son potentiel immunogène dans un intervalle de 14jrs.

Alors que la vaccination continue de progresser dans le monde, le défi majeur reste d'évaluer la durabilité de l'immuno-protection, en particulier après l'émergence de nouvelles variantes du virus. Nos résultats peuvent de ce fait aider à estimer la nécessité d'une dose de rappel. Enfin il faut signaler que nos résultats soutiennent fortement les avantages de la vaccination contre la covid 19 en tant qu'une mesure préventive.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## Références bibliographiques

- (1). La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [cité 3 juill 2022]. Disponiblesur: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition2>.
- (2). Commémoration de l'éradication de la variole - un héritage chargé d'espoir pour la COVID-19 et d'autres maladies [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [commemorating-smallpox-eradication-a-legacy-ofhope-for-covid-19-and-other-diseases](https://www.who.int/fr/news/item/08-05-2020-</a></li></ol></div><div data-bbox=)

- (3). Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
- (4). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein: Cell [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)302622?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302622%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)302622?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302622%3Fshowall%3Dtrue)
- (5). Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. juin 2004;203(2):631-7.
- (6). Awadasseid A, Wu Y, Tanaka Y, Zhang W. Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. *Int J Biol Sci*. 1 janv 2021;17(1):8-19.
- (7). Zhang Z, Shen Q, Chang H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front Immunol*. 27 avr 2022;13:843928.
- (8). Advantages & disadvantages of inactivated vaccines | UK Health Centre [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.healthcentre.org.uk/vaccine/advantages-disadvantagesinactivated-vaccines.html>.
- (9). Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein. *Plotkin's Vaccines Seventh Edition* • 2018. 7 e éd. 2018.
- (10). Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Annals of Medicine*. 31 déc 2022;54(1):524-40.
- (11). Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 13 mai 2021;373:n1088.
- (12). CoronaVac efficacy data from Turkey - The Lancet [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02288-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02288-1/fulltext)
- (13). Coronavirus (COVID-19) - Google Actualités [Internet]. Google Actualités. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://news.google.com/covid19/map?hl=fr&gl=FR&ceid=FR:fr17>

- (14). Shen S (Cindy), Dubey V. Répondre à l'hésitation face à la vaccination. *Can Fam Physician*. mars 2019;65(3):e91-8.
- (15). Radaelli E, Santagostino SF, Sellers RS, Brayton CF. Immune Relevant and Immune Deficient Mice: Options and Opportunities in Translational Research. *ILAR J*. 31 déc 2018;59(3):211-46.
- (16). Les cellules dendritiques et l'orientation de la réponse adaptative ( dernière version ) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://aces.ens-lyon.fr/aces/thematiques/immunité-etvaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunitéinnee/cd-et-orientation-de-lareponse-adaptative-version-bis>
- (17). BALB/c nude Mice | Service | Cyagen [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cyagen.com/us/en/service/balbc-nude-mice.html>
- (18). Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne*. mai 2020;41(5):308-18.
- (19). Inbred strains in biomedical research.
- (20). Qu'est-ce que la règle des 3 R ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/modeles-animaux/qu-est-regle-3-r/>
- (21). Hosseini S, Vázquez-Villegas P, Rito-Palomares M, Martínez-Chapa SO. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018 [cité 29 juin 2022]. (SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-6766-2>
- (22). Comparaison d'une moyenne observée avec une moyenne théorique Comparaison de deux moyennes CESAM – Session Février 2018.
- (23). Stoma I, Korsak K, Voropaev E, Osipkina O, Kovalev A. Comparative study of immunogenicity and safety of Gam-COVID-Vac and Sinopharm 2 BBIBP-CorV vaccines in Belarus [Internet]. medRxiv; 2022 [cité 1 juill 2022]. p. 2022.02.05.22270499. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.05.22270499v1>
- (24). Pr Salah S.S THERAPEUTIQUE IMMUNOLOGIQUE. Cours d'immunologie de 4<sup>e</sup> ème année pharmacie , Université d'Alger promotion 2019/2020 .
- (25). Li Z, Xiang T, Liang B, Deng H, Wang H, Feng X, et al. Characterization of SARS-CoV-2- Specific Humoral and Cellular Immune Responses Induced by Inactivated COVID-19 Vaccines in a Real-World Setting. *Front Immunol*. 22 déc 2021;12:802858
- (26). Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 15 août 2020;396(10249):467-78.
- (27). Wanlapakorn N, Suntronwong N, Phowattanasathian H, Yorsaeng R, Thongmee T, Vichaiwattana P, et al. Immunogenicity of heterologous inactivated and adenoviral-vectored COVID-19 vaccine: Real-world data. *Vaccine*. 20 mai 2022;40(23):3203-9.
- (28). Zamai L, Rocchi MBL. Hypothesis: Possible influence of antivector immunity and SARS-CoV-2 variants on efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. [cité 1 juill 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444749/>
- (29). Cha HH, Lim SY, Kwon JS, Kim JY, Bae S, Jung J, et al. Comparison of antibody responses after the 1st and 2nd doses of COVID-19 vaccine with those of patients with mild or severe COVID-19. *Korean J Intern Med*. 28 févr 2022;37(2):455-9.
- (30). Fonseca MHG, de Souza T de FG, de Carvalho Araújo FM, de Andrade LOM. Dynamics of antibody response to CoronaVac vaccine. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(5):2139-48.
- (31). Markewitz R, Juhl D, Pauli D, Görg S, Junker R, Rupp J, et al. Kinetics of the Antibody Response to Boosting With Three Different Vaccines Against SARS-CoV-2. *Front Immunol*. 19 janv 2022;13:811020.
- (32). Jeewandara C, Fernando S, Pushpakumara PD, Ramu ST, Kamaladasa A, Gunasekara B, et al. Immune responses following the first dose of the Sputnik V (Gam-COVID-Vac). *Sci Rep*. 2 févr 2022;12:1727.