

Vaccins contre le Covid-19: cibles vaccinales, immunogénicité et réactions allergiques

Dr BÉNÉDICT FALLET^a, Dre ALIX MIAUTON^b, Dr DENIS COMTE^a, Dr CAMILLO RIBI^a et Dr YANNICK D. MULLER^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 690-6

De nombreuses stratégies vaccinales ont été développées pour tenter de contrôler la pandémie de Covid-19. Cet article présente le fonctionnement et l'efficacité de différents vaccins, en particulier ceux à ARN messager et adénovecteurs. Nous discutons des cibles vaccinales, des véhicules vaccinaux ainsi que de l'immunité qu'ils induisent. Nous nous penchons également sur la question des allergies aux vaccins qui a rapidement été soulevée après le début des campagnes de vaccination à large échelle. Les allergènes potentiellement en cause et les mécanismes impliqués sont discutés. Enfin, nous proposons des recommandations pour la prévention et la prise en charge des réactions allergiques sévères.

COVID-19 vaccines: vaccine targets, immunogenicity and allergic reactions

Many vaccine strategies have been developed to control the COVID-19 pandemic. This article presents the mechanisms of action and the efficacy of different vaccines including mRNA- and adeno-virus-based vaccines. We will discuss the different vaccine targets, immune responses and allergic reactions which have been reported during the vaccination campaigns. Finally, the latest recommendations for the prevention and management of severe allergic reactions will be summarized.

INTRODUCTION

Depuis plus d'une année, le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 a fait des millions de victimes et eu un impact dramatique sur le fonctionnement de nos sociétés. Il fait partie de la famille des coronavirus. Ce sont des virus à ARN, dont il existe sept types/familles connus pour infecter l'homme. Les quatre premiers sont des virus endémiques, responsables d'infections saisonnières des voies respiratoires. Les trois autres induisent des pneumopathies parfois sévères et incluent le SARS-CoV (apparu en 2003), le MERS-CoV (apparu en 2012) et depuis décembre 2019, le SARS-CoV-2. Devant l'urgence sanitaire que représente la pandémie de Covid-19, des efforts

internationaux inégalés ont permis le développement rapide de nouveaux vaccins aux résultats remarquables.¹⁻³ Dans cet article, nous allons discuter les différentes stratégies vaccinales, leur efficacité et les allergies liées à ces vaccins.

L'INFECTION À SARS-COV-2 ET LA RÉPONSE IMMUNE

Une des particularités du virus SARS-CoV-2 est sa capacité d'infecter les cellules exprimant à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2).^{4,5} Cette dernière est exprimée sur la surface membranaire de nombreuses cellules, notamment du poumon, du tube digestif, du foie ou encore du rein, permettant l'entrée du virus dans ces organes.⁶ L'ECA2 interagit directement avec la protéine de surface du virus, appelée protéine S (ou Spike), qui est exprimée sous forme trimérique. Le domaine de liaison de la protéine S va se fixer à l'ECA2 et induire un changement conformationnel de la protéine S. Ceci provoque une perte du domaine de liaison,⁷ la fusion des membranes et l'infection des cellules hôtes par le virus avec libération de l'ARN messager (ARNm) viral dans les cellules (figure 1).

Les ingrédients d'une réponse immunitaire efficace sont d'une part, d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules hôtes, et d'autre part, d'éliminer rapidement les cellules infectées. Pour cela, le système immunitaire doit être capable de bloquer l'interaction entre le domaine de liaison du virus et son récepteur, l'ECA2. Le domaine de liaison représente donc une cible majeure des anticorps neutralisants (nAbs, de l'anglais «Neutralizing Antibodies»)⁸. À l'inverse, on peut facilement imaginer que les anticorps ciblant la protéine S en conformation postfusionnelle n'aient qu'un impact limité sur l'infektivité du virus. Par ailleurs, pour limiter la propagation du virus, les cellules infectées doivent également être reconnues et éliminées rapidement par le système immunitaire. Ici l'immunité cellulaire est en jeu. Un vaccin idéal devrait donc induire non seulement des anticorps de bonne qualité, c'est-à-dire neutralisant, en bonne quantité, mais aussi une réponse cellulaire robuste.

VACCINATION DES CELLULES, COMMENT ÇA MARCHE?

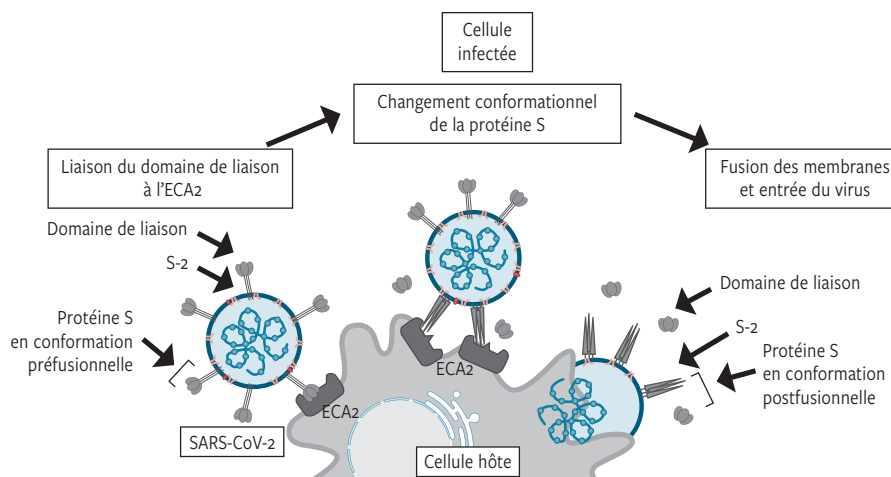
Les nouvelles technologies vaccinales reposent sur une stratégie différente de celles plus classiques à base de virus

^aService d'immunologie et d'allergie, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne, ^bPoliclinique de médecine tropicale, voyages et vaccinations, Unisanté, 1015 Lausanne
benedict.fallet@chuv.ch | alix.miauton@unisante.ch | denis.comte@chuv.ch
camillo.ribi@chuv.ch | yannick.muller@chuv.ch

FIG 1 Infection d'une cellule hôte par le SARS-CoV-2

Les principales étapes de l'entrée du virus dans une cellule hôte sont schématisées.

ECA2: enzyme de conversion de l'angiotensine 2; protéine S: protéine de surface; S-2: sous-unité S-2 de la protéine de surface.

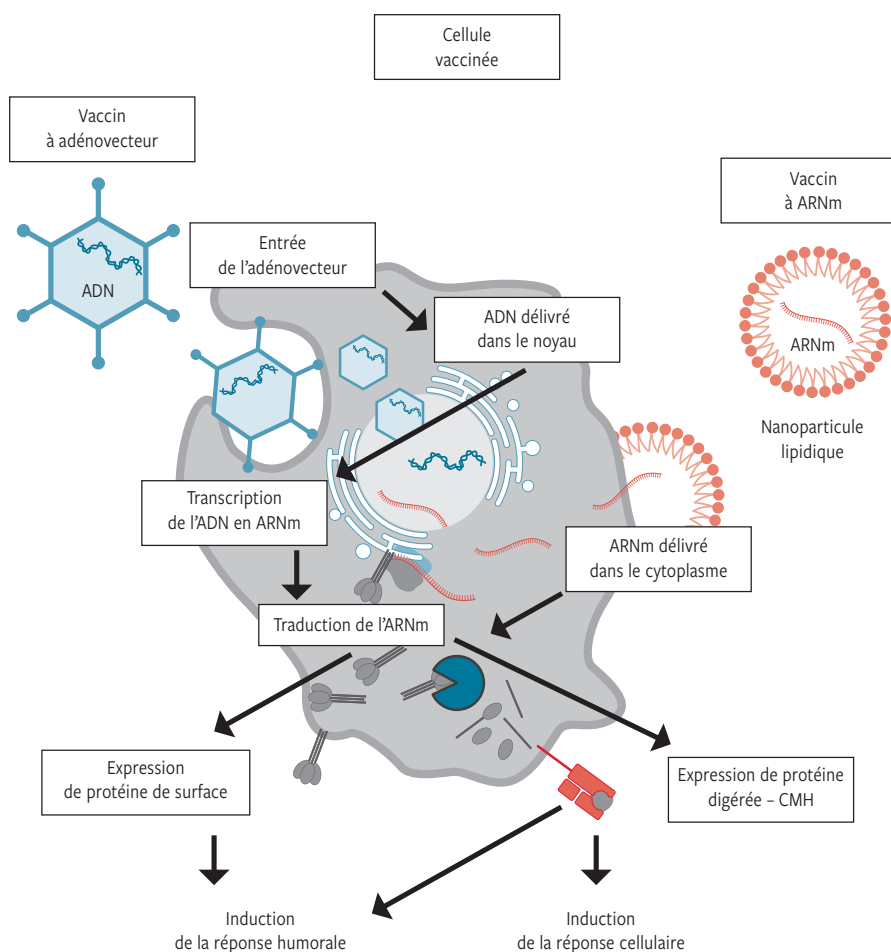


(Créée sur BioRender).

FIG 2 Vaccination d'une cellule hôte par adénovecteur ou ARNm

Les mécanismes d'action des vaccins à adénovecteur et des vaccins à ARNm menant à l'induction de la réponse humorale et cellulaire sont représentés.

ARNm: acide ribonucléique messager; CMH: complexe majeur d'histocompatibilité.



(Créée sur BioRender).

entiers inactivés, c'est-à-dire tués et fixés par des procédés chimiques (par exemple, Sinovac⁷ pour le Covid-19, ou le vaccin de l'hépatite A), *vivants atténués*, c'est-à-dire avec une capacité proliférative du virus réduite (par exemple, rougeole-oreillons-rubéole, fièvre jaune), ou *purifiés*, ne contenant qu'un fragment de l'enveloppe du virus (par exemple, grippe, hépatite B). Notons que pour le Covid-19, aucun vaccin «traditionnel» n'est actuellement utilisé en Suisse et seuls ceux à base de «nouvelles» technologies sont disponibles.

Le but des «nouvelles» stratégies est d'utiliser nos cellules comme usine de production de la protéine d'intérêt contre laquelle nous souhaiterions nous immuniser. Pour ce faire, il faut pouvoir délivrer du matériel génétique qui codera pour la protéine S. Cette dernière ainsi exprimée sur la membrane de nos cellules provoque une réponse immunitaire, la cellule vaccinée étant reconnue comme du non-soi (figure 2).

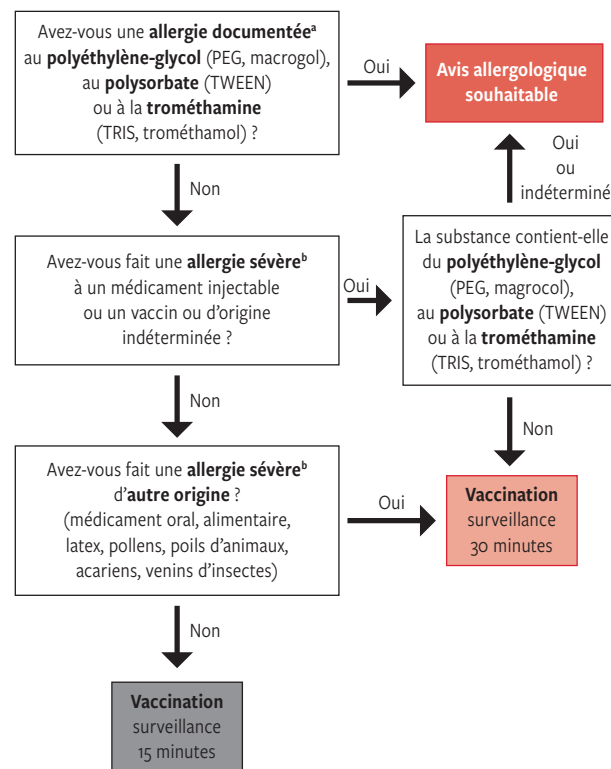
Pour délivrer ce matériel génétique, il est possible d'utiliser soit des *adénovecteurs* non répliquants qui contiennent de l'ADN (transcrit en ARNm puis traduit en protéine S), soit des nanoparticules lipidiques inertes qui contiennent directement l'ARNm (traduit en protéine S) (figure 2). La principale différence entre ces deux véhicules vaccinaux est que, dans le cas des adénovecteurs, il faut pouvoir délivrer le matériel génétique directement dans le noyau de la cellule alors que, dans le cadre des ARNm, il suffit de délivrer le matériel génétique dans le cytoplasme de la cellule. Cela permet en somme de sauter une étape et de court-circuiter celle de la transcription de l'ADN. Dans les deux cas cela va aboutir à:

- l'expression de la protéine S à la surface de la cellule et
- de peptides dégradés de la protéine S sur les complexes majeurs d'histocompatibilités (CMH), un élément clé servant à l'activation des lymphocytes T.

Les vaccins de Pfizer/BioNTech (BNT162b2, commercialisé sous le nom de Comirnaty) et Moderna (mRNA-1273) sont à base d'ARNm et les premiers de ce genre autorisés dans le monde. D'autres, comme celui de CureVac, sont en cours de développement. Ce type de vaccin est exempt d'adjuvant mais contient divers excipients dont du cholestérol, du polyéthylène glycol (PEG) servant à améliorer la solubilité aqueuse du vaccin et des solutions tampons.⁹ AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19), Janssen (Ad26.COV2.S) et Gamaleya (Gam-COVID-Vac, commercialisé sous le nom de Sputnik V) ont choisi d'exploiter la technologie des adénovecteurs contre le Covid-19⁷ sur la base des résultats et de l'expérience obtenue avec le développement d'autres vaccins, notamment contre le virus Ebola, le VIH ou encore le virus respiratoire syncytial (VRS)^{10,11} (figure 3). Une des limitations liées aux adénovecteurs réside dans la forte séroprévalence des adénovirus dans la population et de la potentielle immunité dirigée contre le vecteur qui en découle. Afin de contourner ce problème, AstraZeneca utilise un adénovirus de chimpanzé, dont la séroprévalence humaine est très faible.¹² Gamaleya mise sur l'utilisation de deux sérotypes différents entre la première dose et le rappel.¹³ Cela reste néanmoins un problème important, puisque si nous développons une réponse immune et notamment des anticorps neutralisants directement contre l'adénovecteur (en plus de la protéine S), cela aura probablement comme conséquence une perte d'efficacité des vaccinations futures ou même des rappels, puisque l'adénovecteur

FIG 3 Algorithme de prise en charge en cas d'antécédent allergique

^a Par un allergologue ou un passeport d'allergie; ^b Réaction systémique allergique sévère avec atteinte respiratoire ou cardiovasculaire.



(Créée sur BioRender).

pourrait être neutralisé avant même de pouvoir vacciner nos cellules.

Finalement, notons que des vaccins protéinés contre le Covid-19 sont aussi en cours de développement. C'est la stratégie adoptée par Novavax.¹⁴ Dans ce cas, la protéine S est produite par le biais du système d'expression des baculovirus. Les protéines ainsi produites sont assemblées en nanoparticules et combinées à un adjuvant, la MatrixM, un dérivé de la saponine (figure 3).

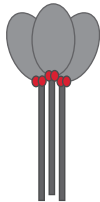
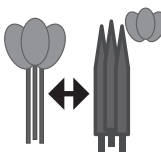
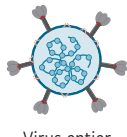
CIBLES ANTIGÉNIQUES

Il existe encore une différence souvent mal connue entre les différents vaccins. Il est en effet possible de faire exprimer la protéine S sous sa forme native trimérique ou en conformation préfusionnelle stabilisée. Dans le dernier cas, cela force le système humoral à produire des anticorps sélectivement contre la protéine préfusionnelle et donc possiblement d'augmenter la chance d'induire des anticorps neutralisants. Pour stabiliser la protéine S, il suffit de substituer deux acides aminés de la sous-unité S2.¹⁵ Ces modifications ont donc été introduites dans les séquences utilisées pour produire certains vaccins, tels que ceux développés par Pfizer/BioNTech, Moderna, Novavax, CureVac et Janssen. AstraZeneca et Gamaleya utilisent, eux, la protéine S entière non modifiée (tableau 1).

TABEAU 1 Principales caractéristiques des vaccins

Tableau récapitulatif des principales caractéristiques des vaccins discutés dans cet article.

ARNm: acide ribonucléique messager; NP: nanoparticule; NPL: nanoparticule lipidique; PEG: polyéthylène glycol; n.d.: non disponible.

Compagnie (nom du vaccin)	Cible antigénique	Type de vaccin	Nb de doses	Protection	Principaux excipients	Phase clinique	
Pfizer/BioNTech (BNT162b1, Comirnaty)	 Protéine S préfusionnelle stabilisée	 NPL-ARNm	2	> 90 %	PEG-2000	3	
Moderna (mRNA-1273)				> 90 %	PEG-2000 trométhamine		
CureVac (CVnCoV)				n.d.	PEG-2000		
Novavax (NVX-CoV2373)		 NP – protéine + adjuvant	1	~90 %	Polysorbate 80		
Janssen (Ad26.COV2.S)		 Adénovecteur		60-70 %			
AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)	 Protéine S native	 Virus entier	2	> 90 %	Polysorbate 80 trométhamine		
Gamaleya (Gam-COVID-Vac, Sputnik V)				n.d.	n.d.		
Sinovac							

(Créé sur BioRender).

IMMUNOGÉNÉCITÉ ET EFFICACITÉ

Il a été démontré que les vaccins de Moderna et Pfizer/BioNTech induisent la production d'anticorps neutralisants et d'anticorps immunoglobulines G (IgG) dirigés contre la protéine S à des taux supérieurs à ceux retrouvés dans le plasma de patients convalescents. Ils sont également capables d'induire une réponse cellulaire. La protection offerte par ces vaccins avoisine les 95 % après deux doses.¹⁻³ Les résultats préliminaires d'une étude de phase 3 témoignent d'une protection de 70 % après la première dose du vaccin Sputnik V. Une analyse d'immunogénicité indique un taux de séroconversion de 98 %, avec des titres d'anticorps similaires à ceux observés dans le plasma de patients convalescents. Une réponse cellulaire a également pu être observée.¹³ Des rapports intermédiaires portant sur plusieurs études randomisées font état d'une protection d'environ 60 à 70 % pour le vaccin d'AstraZeneca.¹⁶

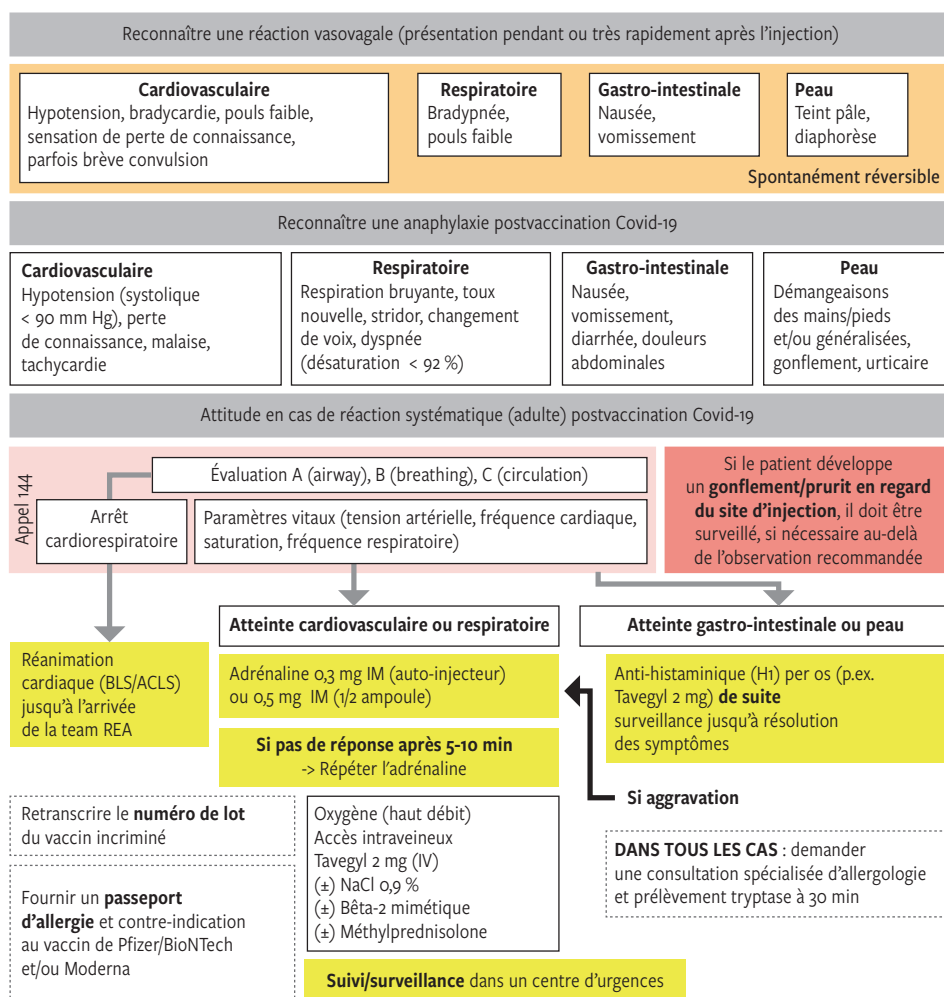
Le vaccin Ad26.COV2.S de Janssen (filiale de Johnson & Johnson) est un vaccin à adénovecteur, ayant pour cible la protéine S stabilisée en conformation préfusionnelle. Il vient d'être approuvé aux États-Unis et a la particularité qu'il ne faut injecter qu'une seule dose. Les études précliniques sur ce vaccin ont permis de démontrer la supériorité immunogénique de la forme préfusionnelle stabilisée de la protéine S.¹⁷ Tout comme dans le cas des vaccins de Moderna et Pfizer/BioNTech, les résultats préliminaires d'une étude de phase 1-2

indiquent qu'il induit la production d'anticorps à des taux supérieurs à ceux présents dans le plasma convalescent.¹⁸ Enfin, des résultats similaires ont été obtenus dans une étude de phase 1-2 portant sur 131 volontaires sains, pour le vaccin protéiné de Novavax.¹⁴

Il est important de noter que certaines mutations de la protéine S pourraient permettre à des souches virales d'échapper à la neutralisation par les anticorps et mener à une perte d'efficacité de la vaccination. Trois variants retiennent particulièrement l'attention: ceux dits britannique, brésilien et sud-africain. Tous portent la mutation N501Y dans le domaine de liaison de la protéine S.¹⁹ Les variants dits brésilien et sud-africain portent chacun deux mutations supplémentaires (K417T-E484K et K417N-E484K respectivement).¹⁹ Des données récentes provenant d'Afrique du Sud témoignent d'une efficacité de seulement 10 % du vaccin d'AstraZeneca contre les infections légères à modérées par le variant sud-africain.²⁰ Dans une moindre mesure, une réduction significative de la protection offerte par le vaccin de Novavax a également été observée en Afrique du Sud.²¹ La capacité de neutralisation des anticorps induits par les vaccins à ARNm semble également réduite face au variant sud-africain mais l'impact sur la protection offerte par ces vaccins reste incertain.²² Sur la base de données issues de la vaccination à large échelle en Israël, où le variant britannique est largement répandu, l'efficacité du vaccin à ARNm de Pfizer/BioNTech ne semble pas significativement réduite face à ce variant.²³

FIG 4 Algorithme de prise en charge en cas de réaction au vaccin

ACLS: Advanced Cardiac Life Support; BLS: Basic Life Support; REA: réanimation.



ALLERGIE AUX VACCINS: MÉCANISME ET PRISE EN CHARGE

Rapidement après le début de la campagne vaccinale, des cas d'anaphylaxie ont été rapportés aux États-Unis et au Royaume-Uni avec les vaccins de Pfizer/BioNTech et Moderna.²⁴ Les chiffres publiés en février 2021 sur les 9 942 247 premières doses du vaccin Pfizer/BioNTech rapportent 4,7 cas d'anaphylaxie par million de doses.²⁴ Concernant le vaccin de Moderna, sur un ensemble de 7 581 429 doses injectées, 19 cas d'anaphylaxie ont été rapportés soit 2,5 cas par million de doses.²⁴ Concernant le vaccin à vecteur adénoviral d'AstraZeneca, un rapport préliminaire portant sur 4 études randomisées et plus de 12 000 patients fait état d'une seule réaction anaphylactique sur l'ensemble de la population étudiée.¹⁶ Dans tous les cas, il semblerait que l'incidence de l'anaphylaxie soit légèrement plus élevée que pour les autres vaccins existants, pour lesquels l'incidence estimée est de l'ordre de 1 cas par million de doses.²⁵

Les mécanismes impliqués dans les réactions d'hypersensibilité restent à ce jour peu clairs, mais beaucoup s'accordent pour

pointer du doigt les excipients contenus dans les vaccins, notamment le PEG contenu dans les vaccins de Pfizer/BioNTech et Moderna, et le polysorbate (PS) contenu dans la plupart des autres vaccins (tableau 1). Le PS est connu pour faire des réactions croisées avec le PEG, car il est aussi composé de chaînes d'éthylène glycol. Ils sont fortement répandus comme émulsifiants, surfactants, solubilisants ou encore stabilisateurs dans l'industrie alimentaire et cosmétique ainsi que dans la formulation de nombreux médicaments et vaccins. Le PEG, également connu sous le nom de macrogol, sert par exemple de principe actif dans de nombreux laxatifs osmotiques pour lesquels des réactions d'hypersensibilité sont décrites. Des anticorps dirigés contre le PEG, notamment de type IgE, ont été observés dans le sérum de personnes saines, pouvant expliquer les réactions d'hypersensibilité à la première exposition.²⁶ Des mécanismes non immunoglobulines E (IgE) médiés ont aussi été postulés, notamment l'activation directe du complément par le PEG.²⁷ Le contenu lipidique des vaccins à ARNm, de même que la trométhamine, ont également été évoqués comme allergènes potentiels. La trométhamine, également appelée TRIS, est une solution tampon présente dans la formulation du vaccin de Moderna et du Sputnik V. Le

potentiel allergénique du TRIS reste néanmoins controversé puisqu'il n'a été que très rarement reconnu responsable d'anaphylaxie.^{28,29}

En raison du risque d'anaphylaxie, les différentes sociétés savantes ainsi que les centres américains de contrôle des maladies (CDC) ont rapidement recommandé une surveillance de 15 minutes, qui peut être prolongée à 30 minutes chez les personnes avec des antécédents d'anaphylaxie sévère sans lien avec les composés des vaccins (figure 3). Sur la base des recommandations des sociétés d'allergologie suisse (SSAI, Société suisse d'allergologie et d'immunologie clinique) et européenne (EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology), il n'y a pas de contre-indication à vacciner les personnes connues pour des allergies alimentaires, aux hyménoptères ou encore aux allergènes inhalés (poussières, pollen, animaux, moisissures) ou aux médicaments pris par la bouche.³⁰ Concernant les patients connus pour une allergie sévère (anaphylaxie) à un produit parentéral (intraveineux, sous-cutané, intramusculaire) qui contient un composant similaire à celui de vaccin, il est proposé les référer vers un spécialiste allergologue. Ceci devrait aussi être le cas pour tous ceux qui ont une allergie (toute forme de sévérité) documentée à l'un des composants du vaccin (figure 4).

Finalement, il convient de rappeler que lors d'une vaccination, les réactions vasovagales (en particulier chez les jeunes) sont bien plus fréquentes que les réactions allergiques. Elles peuvent être distinguées sur la base d'éléments cliniques, notamment en présence d'une bradycardie et d'une bradypnée (figure 4). Il est aussi utile de rappeler qu'un prurit palmo-plantaire est souvent un signe avant-coureur d'une anaphylaxie potentiellement sévère. Concernant la prise en charge, il faut administrer en priorité un traitement d'adrénaline en présence de signe de gravité (atteinte cardiovasculaire/respiratoire). En cas de réaction allergique simple (urticaire, angioedème), la prise d'antihistaminique peut éventuellement suffire. L'indication aux corticostéroïdes sera plutôt réservée aux allergies sévères, bien qu'ils puissent affecter la réponse vaccinale (figure 4).

CONCLUSION

Dans le contexte pandémique actuel aux conséquences sanitaires et économiques désastreuses, la vaccination ouvre la

perspective d'une fin de pandémie. Des efforts internationaux sans précédent ont permis le développement de vaccins contre le SARS-CoV-2 en un temps record grâce à l'utilisation de technologies nouvelles. De nouvelles générations de vaccins sont déjà en cours d'élaboration pour pouvoir faire face aux nouveaux variants, notamment ceux portant la mutation E484K (variants dits brésilien et sud-africain). Concernant le risque d'anaphylaxie lié à la vaccination, les mécanismes d'action doivent être encore mieux compris, même si les données épidémiologiques actuelles sont très rassurantes, en partie grâce aux mesures de précaution mises en place.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les vaccins à ARN messenger et à adénovecteurs induisent l'expression de la protéine S à la surface des cellules vaccinées
- Contrairement aux vaccins à ARN messenger, les adénovecteurs doivent délivrer le matériel génétique directement dans le noyau de la cellule
- La protéine S peut être exprimée à la surface cellulaire en conformation native ou préfusionnelle stabilisée
- Une surveillance d'au moins 15 minutes est préconisée après la première vaccination (Pfizer et Moderna) en raison d'un risque faible de réaction allergique
- Une surveillance de 30 minutes sera recommandée chez les personnes connues pour des allergies sévères alimentaires, aux hyménoptères (par exemple, guêpe/abeille) ou encore aux allergènes inhalés (poussière, pollen, animaux, moisissures) ou aux médicaments pris par la bouche
- Le vaccin est contre-indiqué en cas de réaction allergique confirmée après la première dose ou en cas d'allergie documentée à un composant du vaccin

1 *Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 Vaccine BNT162b1 Elicits Human Antibody and TH1 T Cell Responses. *Nature* 2020;586:594-9.
2 *Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
3 *Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.
4 Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4.
5 Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel

Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020;94:e00127-20.
6 The Human Protein Atlas. ACE2. Disponible sur : www.proteinatlas.org/EN-SG00000130234-ACE2/tissue.
7 **Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21:73-82.
8 Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, et al. The Receptor Binding Domain of the Viral Spike Protein Is an Immunodominant and Highly Specific Target of Antibodies in SARS-CoV-2 Patients. *Sci Immunol* 2020;5:eabc8413.
9 Fact Sheet for Recipients and Caregivers. Emergency Use Authorization

(EUA) of the Pfizer-Biontech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Individuals 16 Years of Age and Older. Disponible sur : www.fda.gov/media/144414/download a.
10 Van der Fits L, Bolder R, Heemskerk-van der Meer M, et al. Adenovector 26 Encoded Prefusion Conformation Stabilized RSV-F Protein Induces Long-Lasting Th1-Biased Immunity in Neonatal Mice. *NPJ Vaccines* 2020;5:49.
11 Geisbert TW, Bailey M, Hensley L, et al. Recombinant Adenovirus Serotype 26 (Ad26) and Ad35 Vaccine Vectors Bypass Immunity to Ad5 and Protect Nonhuman Primates against Ebola Virus Challenge. *J Virol* 2011;85:4222-33.
12 Dicks MDJ, Spencer AJ, Edwards NJ,

et al. A Novel Chimpanzee Adenovirus Vector with Low Human Seroprevalence: Improved Systems for Vector Derivation and Comparative Immunogenicity. *PLoS One* 2012;7:e40385.
13 Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and Efficacy of an rAd26 and rAd5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine: an Interim Analysis of a Randomised Controlled Phase 3 Trial in Russia. *Lancet* 2021;397:671-81.
14 Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2320-32.
15 Pallesen J, Wang N, Corbett KS, et al. Immunogenicity and Structures of a

- Rationally Designed Prefusion MERS-CoV Spike Antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E7348-57.
- 16 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an Interim Analysis of Four Randomised Controlled Trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
- 17 Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, et al. Ad26 Vector-Based COVID-19 Vaccine Encoding a Prefusion-Stabilized SARS-CoV-2 Spike Immunogen Induces Potent Humoral and Cellular Immune Responses. *NPJ Vaccines* 2020;5:91.
- 18 Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;NEJMoa2034201.
- 19 Fontanet A, Autran B, Lina B, et al. SARS-CoV-2 Variants and Ending the COVID-19 Pandemic. *Lancet* 2021;S0140-6736(21)00370-6.
- 20 Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Safety and Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant in South Africa. *medRxiv* [En ligne] 2021. Disponible sur : www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.10.21251247v1.
- 21 Wadman M, Cohen J. Novavax Vaccine Delivers 89% Efficacy against COVID-19 in U.K.—but Is Less Potent in South Africa. *Science* 2021. Disponible sur : www.sciencemag.org/news/2021/01/novavax-vaccine-delivers-89-efficacy-against-covid-19-uk-less-potent-south-africa.
- 22 Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M, et al. Neutralization of Viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 Variant Spike Proteins by Convalescent Sera and BNT162b2 mRNA Vaccine-Elicited Antibodies. *bioRxiv* 2021;2021.02.05.430003.
- 23 Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021;epub ahead of print.
- 24 *Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA* 2021;epub ahead of print.
- 25 McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-Associated Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:463-72.
- 26 Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, et al. Anti-PEG IgE in Anaphylaxis Associated with Polyethylene Glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;S2213-2198(20)31231-9.
- 27 Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, et al. Complement Activation Following First Exposure to Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil): Possible Role in Hypersensitivity Reactions. *Ann Oncol* 2003;14:1430-7.
- 28 Caballero ML, Quirce S. Immediate Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: a Literature Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:86-100.
- 29 Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, et al. Anaphylaxis to Trometamol Excipient in Gadolinium-Based Contrast Agents for Clinical Imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1086-7.
- 30 Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI Statement on the Diagnosis, Management and Prevention of Severe Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines. *Allergy* 2021;epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolutement