

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahleb Blida-1



Faculté de Médecine  
Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie

**Thème : PHARMACOVIGILANCE : CAS DE LA VACCINATION  
ANTI COVID-19 AU NIVEAU DU EHS TIPAZA ET EPSP BLIDA.**

**Présenté et soutenu par :**

- Mohammed ABDALLAH
- Djaber Abderaouf AOUABED
- Mohammed Nadhir DELMI BOURAS

**Encadré Par :**

- Pr. A. BENMHAMED – Maitre de conférence A en pharmacologie clinique

**Jury d'évaluation :**

- Pr. O. BENAZIZ – Maitre de conférence A en pharmacie galénique
- Pr. Z. BOUKARA – Professeur en médecine physique et réadaptation
- Pr. A. BOUAMRA – Maitre de conférence A en épidémiologie et médecine préventive
- Pr. S. OUKID – Maitre de conférence A en microbiologie clinique

Présidente Jury  
Examineur  
Examineur  
Examinatrice

**Année universitaire :**

**2020 – 2021**



## **REMERCIEMENT :**

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toutes nos reconnaissances.

Avant tout,

Nous tenons de remercier notre Dieu qui grâce à lui on a pu accomplir ce travail.

Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre promoteur Professeur A.BENMHAMED pour sa patience, sa disponibilité, ses judicieux conseils, et surtout son aide durant ce travail. Qu'il trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nous tenons aussi à remercier vivement,

Professeur O.BENAZIZ de nous avoir honorés en présidant ce jury.

Professeur A.BOUAMRA, Professeur Z.BOUKARA et Professeur S.OUKID qui nous ont fait le grand honneur d'examiner ce travail.

Nous remercions infiniment Pr. N.LOUMI, Professeur en pharmacologie clinique et directrice du CNPM, pour nous avoir accompagnés dans la réalisation de cette étude.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahleb Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Merci infiniment.

## **DEDICACES:**

*A mes chers parents,*

*Ma source de bonheur et de fierté, mes meilleurs amis et la lumière qui me guide dans la vie  
Qu'Allah vous protège et vous accord une longue vie plein de santé et de bonheur, et qu'il me donne  
la force pour être au niveau des sacrifices et des efforts que vous avez fournis pour que j'arriverai  
à écrire ces mots dans ma thèse de graduation,*

*A mes frères,*

*Vous étiez et vous restez toujours ma source de confiance, mon coin de référence et les personnes les plus  
proches à mon cœur,*

*A mes amis, Islam, Riadh, Yasser, Sahrawi, Amine, Younes, Selman, Walid et Zaki ;*

*Rien à écrire, mais beaucoup à comprendre, c'était toujours le concept de notre forte amitié,*

*A tous mes enseignants,*

*Dès mon premier jour à l'école jusqu'à la dernière séance de correction de mémoire,  
Merci beaucoup, toute lettre écrit dans ce travail est le résultat du grand travail que vous avez fait  
pour me former, nous vous devons une reconnaissance éternelle,*

*A monsieur Djamel Belhadia qui m'a accepté chez lui pour passer mon premier stage  
en officine et m'a aidé durant toute cette période, lui et son équipe,*

*A tous ceux qui ont enrichi mon expérience universitaire,*

*Ceux qui étaient le sujet de mes beaux souvenirs durant cette période, notre trinôme, mes amis,  
mes collègues,*

*A tous les pharmaciens qui partage avec moi l'idée d'enlever le défi pour une meilleure pharmacie,  
ceux qui croient que le petit plus qu'ils ajoutent chaque jour pour leur métier fera un jour  
la différence, que dieu nous donne la volonté et la force pour être à la hauteur de ces rêves*

*Ce modeste effort est dédié à vous.*

**DELMi BOURAS Mohammed Nadhir.**



*Ce travail est le fruit de la combinaison d'efforts de plusieurs personnes.*

*Je remercie tout d'abord le tout puissant,*

*Qui par sa grâce m'a permis d'arriver au bout de mes efforts en me donnant la santé, la force, le courage et en me faisant entourer des merveilleuses personnes dont je tiens à remercier*

*Mon père Ali et ma mère Yasmina,*

*Pour leurs amours inestimables, leurs sacrifices, leurs confiances, leurs soutiens et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.*

*A mes grands-parents,*

*Pour toute l'affection qu'ils me donnent et pour leurs précieux encouragements.*

*A la mémoire de ma défunte grand-mère Saadia,*

*Même après sa mort elle reste encore très présente dans mon cœur et mes pensées, j'aurais souhaité partager ce moment précieux avec elle.*

*A mes frères Adel et Rayan,*

*Pour leurs complicités, leurs encouragements multiples durant tout mon parcours universitaire.*

*Au Dr Bensahli Mahfoud,*

*Pour sa confiance et son soutien, il m'a permis d'apprendre mon métier en m'intégrant à son équipe dans son officine lors de mon stage.*

*A notre trinôme,*

*Pour cette merveilleuse et inoubliable année, notre collaboration et notre entente sans faille nous a permis de mener à bien la réalisation de notre projet.*

**AOUABED Djaber Abderaouf.**

*Tout d'abord je remercie notre grand Dieu qui grâce à lui on a pu effectuer ce travail.*

*Je tiens à remercier mes parents,  
Vous êtes ma source de bonheur et de courage et c'est grâce à vous que je suis là  
aujourd'hui. Vous m'avez toujours soutenu, vous m'avez donné l'énergie dans les  
moments difficiles que j'ai vécu.*

*Les mots ne peuvent pas exprimer mes sentiments et ne suffisent pas pour vous remercier  
de la meilleure manière.*

*Qu'Allah vous protège, vous accorde une longue vie et qu'il me donne l'énergie pour vous  
satisfaire et essayer de vous offrir une petite chose pour tout ce que vous m'avez offert.*

*A mon frère et mes sœurs,  
Vous étiez et vous restez une source de force et de fierté.*

*A ma grande sœur,  
Tu as été et tu resteras toujours ma force. Tu pensais toujours à moi et tu m'as beaucoup  
soutenu dans la vie.*

*A mes deux nièces Nourssine Assil et Mirale,  
Vous êtes mon trésor et ma source de joie.*

*A ma grand-mère,  
Tu as toujours sacrifié pour me voir ici aujourd'hui, tu as tout fait pour que je réussisse.  
Qu'Allah te guérisse pour nous.*

*A ma famille,  
Vous êtes la meilleure famille. Je ne trouve pas les mots pour vous remercier pour tout ce  
que vous m'avez offert et vous restez toujours à mes côtés.*

*A mes enseignants,  
Depuis mon premier jour à l'école jusqu'à aujourd'hui, vous êtes tous responsables de  
mon succès et je n'arrive pas à vous remercier pour tous vos efforts que vous avez fournis  
pour les étudiants dont je fais partie. Vous méritez une reconnaissance éternelle.*

*A Dr. S. DRAOUA et toute l'équipe de la pharmacie du rond-point,  
Je ne trouve pas les mots pour vous remercier, c'est grâce à vous que j'ai appris les secrets  
de l'officine. Vous m'avez toujours considéré comme membre de votre merveilleuse famille  
que j'ai l'honneur d'en faire partie.*

*A Pharmacum Club et tous ses membres,  
Ma deuxième famille qui m'a beaucoup soutenu et encouragé. Vous m'avez appris l'esprit  
d'équipe et beaucoup de choses, nous avons passé ensemble des bons moments et j'ai  
découvert tant de valeurs en votre compagnie qui va rester gravée dans ma mémoire  
comme les plus beaux souvenirs. Soyez sûrs que vous allez me manquer beaucoup.*

*A mon trinôme,  
Pour cette merveilleuse expérience qu'on a vécue ensemble. Vous étiez des frères avant  
d'être des collègues.*

*A mes amis,  
Je vous remercie énormément pour votre soutien dans les difficultés qu'on a vécu tous  
ensemble durant la vie.*

*A Russi et Mehdi,  
C'est grâce à vous que j'avais toujours mes documents et vous avez beaucoup fait pour  
nous.*

*A mes amis Zakaria Belaredj et Selman Ameer,*

**ABDALLAH Mohammed.**

## **RESUME**

La Pharmacovigilance est la branche de la pharmacologie consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments.

La présente recherche est une étude de vaccinovigilance intensive portant sur la détection, l'évaluation et l'analyse des effets secondaires liées aux vaccins anti-COVID : Spoutnik et Sinopharm, au niveau des établissements de santé EPSP les Bananier de Blida et EHS Tipaza durant une période de 3 mois.

Les résultats obtenus prouvent que l'utilisation des deux vaccins étudiés et utilisant le vecteur viral restent sûres et efficaces. Les effets secondaires marqués sont généralement des effets bénins à modérés : céphalées, fièvre, asthénie, douleurs au point d'injection et que les effets sévères sont très rares.

On a conclu que l'utilisation des vaccins Spoutnik V et Sinopharm dans un cadre réglementaire, en respectant les indications et les contre-indications est sans danger.

## ملخص

اليقظة الدوائية هي فرع من فروع علم العقاقير المكرسة لدراسة والوقاية من التفاعلات الدوائية الضارة.

العمل الحالي عبارة عن دراسة اليقظة ضد اللقاح، تركز على اكتشاف وتقييم وتحليل الآثار الجانبية المرتبطة باللقاح المضاد للفيروسات: Sinopharm و Spoutnik، على مستوى المؤسسات الصحية EPSP Bananier de Blida و EHS de Tipaza خلال فترة 3 أشهر.

تثبت النتائج أن استخدام اللقاحين اللذين تمت دراستهما واستخدام ناقل الفيروسات لا يزال آمنا وفعالاً. الآثار الجانبية الملحوظة في المجمل كانت خفيفة إلى معتدلة: صداع، حمى، وهن، ألم في موقع الحقن وأن التأثيرات الشديدة كانت نادرة جداً.

نستنتج أن استخدام لقاح Sinopharm و Spoutnik V في إطار تنظيمي، مع مراعاة المؤشرات وموانع الاستعمال، آمن.

## **ABSTRACT**

Pharmacovigilance is the branch of pharmacology devoted to the study and prevention of adverse drug reactions.

The present research is an intensive vaccinovigilance study on the detection, evaluation and analysis of side effects related to the anti-COVID vaccines: Sputnik and Sinopharm, at the level of the health establishments EPSP les Bananier de Blida and EHS Tipaza during a 3-month period.

The results obtained prove that the use of the two vaccines studied and using the viral vector remain safe and effective. The marked side effects are generally mild to moderate: headache, fever, asthenia, pain at the injection site and severe effects are very rare.

It was concluded that the use of Sputnik V and Sinopharm vaccines within a regulatory framework, respecting the indications and contraindications, is safe

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Chronologie des évènements.....	42
Figure 2 : À gauche : des virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission. À droite : une cellule infectée par le virus .....	51
Figure 3 : Le génome du SRAS-CoV-2.....	51
Figure 4 : Risque de transmission du SARS-CoV-2 par des personnes asymptomatiques dans différentes situations.....	53
Figure 5 : Niveau de contagiosité du virus SARS-CoV-2.....	53
Figure 6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques.....	54
Figure 7 : Le modèle de l'emmental appliqué à l'épidémie liée au coronavirus SARS-CoV-2.....	60
Figure 08 : Fraction des séquences du SARS-CoV-2 classées VOC202012/01 par semaine au Royaume-Uni .....	64
Figure 09 : Cartographie des mutations clés de la glycoprotéine de pointe du SRAS-CoV-2.....	66
Figure 10 : Mode d'action du vaccin Sputnik V.....	78
Figure 11 : l'évolution de la réponse immunitaire selon le schéma vaccinal.....	79
Figure 12 : Mode d'action du vaccin Astra Zeneca.....	83
Figure 13 : Mode d'action du vaccin à ARNm.....	89
Figure 14 : Coronavirus Pfizer Vaccine.....	91
Figure 15 : Répartition des patients vaccinés selon le centre de vaccination.....	122
Figure 16 : Répartition des patients vaccinés selon les critères d'inclusion et d'exclusion.....	123
Figure 17 : Répartition des patients vaccinés et suivis selon le centre de vaccination.....	123
Figure 18 : Répartition des patients vaccinés et suivis selon le type de vaccin.....	124
Figure 19 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sinopharm et suivis selon le centre de vaccination.....	124
Figure 20 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sputnik V et suivis selon le centre de vaccination.....	124
Figure 21 : Répartition des patients vaccinés et suivis selon la survenue EIs.....	125
Figure 22 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs selon le centre de vaccination.....	125
Figure 23 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs à Blida.....	126
Figure 24 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs à Tipaza .....	126
Figure 25 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs selon les antécédents des patients.....	126
Figure 26 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sputnik V et suivis selon la survenue des EIs.....	127
Figure 27 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sinopharm et suivis selon la survenue des EIs.....	127
Figure 28 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis.....	128
Figure 29 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis.....	129
Figure 30 : Répartition de la survenue des EIs après la 1 <sup>ère</sup> et la 2 <sup>ème</sup> dose.....	129
Figure 31 : La survenue des EIs après la 1 <sup>ère</sup> dose.....	130
Figure 32 : La survenue des EIs après la 1 <sup>ère</sup> dose.....	130
Figure 33 : Fréquence des EIs selon la gravité chez les patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs.....	130
Figure 34 : Fréquence des EIs sévères par rapport à la totalité des sujets vaccinés et suivis.....	131

Figure 35 : Fréquence des EIs chez les males.....	131
Figure 36 : Fréquence des EIs chez les femelles.....	131
Figure 37 : Fréquence des EIs chez les sujets âgés de $\geq 50$ ans.....	132
Figure 38 : Fréquence des EIs chez les sujets âgés de $< 50$ ans.....	132



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Les différentes méthodes d'imputabilité .....	39
Tableau 02 : Les types des différentes méthodes d'imputabilité.....	40
Tableau 03 : Méthodes d'imputabilité utilisées en routine.....	40
Tableau 04 : Décision combinant les critères chronologiques.....	43
Tableau 05 : Décision des critères sémiologiques.....	44
Tableau 06 : Décisionnelle de l'imputabilité .....	44
Tableau 07 : Décision des critères chronologiques .....	47
Tableau 08 : Décision des critères sémiologiques .....	48
Tableau 09 : Score d'imputabilité intrinsèque .....	50
Tableau 10 : Comparaison de l'efficacité des vaccins contre les variants Alpha et Delta .....	66
Tableau 11 : Tableau résumant les différentes VOI.....	67
Tableau 12 : Comparaison entre les vaccins à ADN les vaccins à ARNm.....	74
Tableau 13 : EIs du Sputnik V (résultats des essais de phase 1 et 2).....	79
Tableau 14 : EIs du vaccin Astra Zeneca.....	84
Tableau 15 : Analyse de l'efficacité du vaccin contre la COVID 19 (b) chez les adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 - population de l'analyse primaire d'efficacité.....	99
Tableau 16 : Analyses de l'efficacité du vaccin contre la COVID 19 (a) grave chez les adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 - population de l'analyse d'efficacité primaire.....	100
Tableau 17 : Résumé de l'efficacité du vaccin contre la Covid 19 et la Covid 19 grave pour les pays avec >100 cas rapportés.....	101
Tableau 18 : Répartition EIs des vaccins anti-Covid 19 en Europe.....	109
Tableau 19 : Comparaison entre vaccins anti-Covid 19 et vaccin H1N1.....	112
Tableau 20 : Comparaison entre les vaccins anti-Covid 19 et vaccins antiH1N1 selon la fréquence des EIs.....	112
Tableau 21 : Fréquence des myocardites selon types de vaccins et tranches d'âge à l'Angleterre.....	118
Tableau 22 : Table de décision des critères chronologiques.....	134
Tableau 23 : Table de décision des critères sémiologiques.....	134
Tableau 24 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque.....	135
Tableau 25 : Table de décision des critères chronologiques.....	136
Tableau 26 : Table de décision des critères sémiologiques.....	138
Tableau 27 : Score de l'imputabilité intrinsèque.....	139

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AAV : virus adéno-associés
- AC : Anti-corps
- ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANG I : Angiotensine I
- ANG II : Angiotensine II
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
- ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
- BARDA : Biomedical Advanced Research and Development Authority
- BNPV : Base nationale de pharmacovigilance
- BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CEE : Communauté Economique Européenne
- CIM : Classification Internationale des Maladies
- CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
- CNBG : China National Biotec Group
- CNPM : Centre national de pharmacovigilance et matériovigilance
- Covid-19 : Coronavirus Disease 2019
- CPA : cellules présentatrices d'antigènes
- CPK : créatine-phosphokinase
- CRI : Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité
- CRPVs : Centres régionaux de pharmacovigilance
- DSPC : 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine
- EAU : Émirats Arabes Unis
- EEE : Espace économique européen
- Ehpad : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
- EIs : Effets indésirables
- EMA : Agence Européenne des Médicaments
- EPPVs : Earlypost-marketing phase vigilance
- FDA : Food and drug administration
- GPRD : General practice research database
- HAS : Haute autorité de santé
- HBCD : 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine
- HPV : Papillomavirus humains
- ICH : International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- IMC : Indice de masse corporelle
- INR : International normalized ratio
- MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome
- MSSR : Monopulse secondary surveillance radar
- NDA : New-drug application
- NIAID : National Institute of Allergy and Infectious Diseases
- OGM : Organismes génétiquement modifiés
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- OSHA : Occupational safety and health administration
- PEG 2000 DMG : 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- PRR : Proportionate Reporting Ratio
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- ROR : Reporting Odds Ratio
- RTU : Recommandation temporaire d'utilisation
- SARS COV-2 : Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2

- SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- SpO2 : Saturation en oxygène
- SRA : Système rénine-angiotensine
- TDP : Torsades de Pointe
- TROD : Tests rapides d'orientation diagnostique
- USA : United States of America
- USI : Unité de soins intensifs
- VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- VLP : Virus-like particle
- WHO : World health organization

## **LISTE DES ANNEXES**

- Annexe I :** Rapport Confidentiel De Réaction(s) Indésirable(s) Aux Médicaments Incluants Malformation(s) Congénitale(s)..... Pharmacovigilance
- Annexe II :** Rapport Confidentiel Sur Les Problèmes Thérapeutiques Posés Par Du Matériel Médical..... Matériovigilance
- Annexe III :** Fiche De Déclarations De Problèmes Thérapeutiques Posés Par Un Dispositif Médical De Diagnostic In Vitro (DMDIV) ..... Réactovigilance
- Annexe IV :** Fiche De Déclaration Des Effets Indésirables Des Compléments Alimentaires
- Annexe V :** Fiche De Déclaration Des Réactions Indésirables Suite A L'Utilisation D'Un Produit Cosmétique ..... Cosmétovigilance
- Annexe VI :** Fiche De Déclaration Des Effets Indésirables Des Plantes Médicinales ..... Phytovigilance
- Annexe VII :** Formulaire De Notification De Cas De Manifestation Post-Vaccinale Indésirable (MPVI) Vaccinovigilance
- Annexe VIII :** Déclaration Confidentielle Par Le Patient D'Evènement(s) Indésirable(s) Lié(s) Aux Médicaments Ou Aux Produits De Santé
- Annexe IX :** Déclaration Confidentielle Par Le Patient D'Evènement(s) Indésirable(s) Lié(s) Aux Médicaments Ou Aux Produits De Santé (Version arabe)
- Annexe X :** Fiche De Suivi De Vaccinovigilance COVID-19 Utilisé Lors Du Suivi

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	23
<b>I- PHARMACOVIGILANCE</b> .....	24
I-1- Introduction.....	25
I-2- Histoire.....	25
I-3- Définitions.....	26
I-4- Champs d'application de la pharmacovigilance.....	27
I-5- Nécessité de la pharmacovigilance.....	27
I-6- Limites des études expérimentales cliniques avant commercialisation.....	28
I-7- Limites des études cliniques avant commercialisation.....	28
I-7-1- Limites quantitatives.....	28
I-7-2- Limites qualitatives.....	28
I-8- Développement et organisations de la pharmacovigilance.....	28
I-9- Pharmacovigilance industrielle.....	29
I-10- Pharmacovigilance spontanée.....	30
I-11- Méthodes en pharmacovigilance.....	30
I-11-1-Surveillance Passive.....	30
I-11-1-1-Notification Spontanée .....	30
I-11-1-2-Série de cas .....	31
I-11-2-Recueil intensif des effets indésirable médicamenteux.....	31
I-11-3-Surveillance active.....	31
I-11-3-1 Programme de gestion du risque médicamenteux .....	31
I-11-3-2- Contrôle systématique des effets indésirables médicamenteux .....	32
I-11-3-3- Registres .....	32
I-11-4-Etudes observationnelles comparatives.....	32
I-11-4-1-Etude transversale .....	33
I-11-4-2-Etude cas-témoin .....	33
I-11-4-3-Etude de cohorte .....	33
I-12- Nouvelles méthodes d'évaluation du risque médicamenteux.....	34
I-12-1-Exploitation des bases de données de pharmacovigilance.....	34
I-12-1-1-Etude cas-non cas .....	34
I-12-1-2-Méthodes de la détection du signal en pharmacovigilance.....	35
I-12-1-3-Utilisation des bases de données de pharmacovigilance en tant que base de prescription.....	36
I-13- Développement de nouvelles méthodes de détection des EIs.....	37
I-13-1-Détection et quantification de l'incidence des effets indésirables à partir des examens de laboratoires de biologie médicale.....	37
I-13-2-Détection et quantification de l'incidence des effets indésirables à partir des bases de données d'hospitalisation.....	37
I-14- Les techniques de pharmacovigilance.....	38
I-14-1- Imputabilité.....	38
I-14-1-1-Définition .....	38
I-14-1-2-Difficultés .....	39
I-14-1-3-Méthodes de calcul de l'imputabilité .....	39
I-14-1-4-Méthodes d'imputabilité utilisées en routine .....	40

I-14-1-5-Méthode d'imputabilité française .....	41
I-14-1-5-1-Principe de la méthode d'imputabilité française .....	41
I-14-1-5-1-1- L'imputabilité intrinsèque .....	41
I-14-1-5-1-1-A- Critères chronologiques.....	41
I-14-1-5-1-1- B- Critères sémiologiques.....	43
I-14-1-5-1-1- C- Score d'imputabilité intrinsèque.....	44
I-14-1-5-1-2- L'imputabilité extrinsèque (bibliographie).....	46
I-14-1-5-2-Réactualisation de la méthode française d'imputabilité.....	46
I-14-1-5-2-1-Nouveaux apports de cette réactualisation.....	47
I-14-1-5-2-1-A- Score d'informativité.....	47
I-14-1-5-2-1-B- Imputabilité intrinsèque.....	47
I-14-1-5-2-1-C- Imputabilité extrinsèque.....	49
I-15- Les outils de la pharmacovigilance.....	49
<b>II- COVID-19 .....</b>	<b>50</b>
II-1-SARS-CoV-2/COVID-19 – Points sur les connaissances.....	51
II-2- Quelle est son origine ?.....	52
II-3- Comment ce virus se transmet-il ?.....	52
II-4- Quand est-on contagieux ?.....	53
II-5- Comment l'infection par le virus se déroule-t-elle ?.....	54
II-6- Comment notre organisme réagit-il à cette infection ?.....	55
II-7- Que sait-on de la COVID-19 ? .....	55
II-7-1- COVID-19 et SRAA.....	55
II-7-2-Quels sont les symptômes de la maladie ?.....	55
II-7-3-Comment la maladie évolue-t-elle ?.....	56
II-7-4-La maladie laisse-elle des séquelles ?.....	56
II-7-5-Qui sont les personnes à risque de développer une forme grave de la maladie ?.....	57
II-7-6-Qui décède de la Covid-19 ?.....	57
II-7-7-Comment la maladie se présente-t-elle chez les enfants ?.....	57
II-7-8-Comment la maladie se présente-t-elle chez les femmes enceintes ?.....	58
II-7-9-Peut-on acquérir une immunité contre la maladie ?.....	58
II-8- Les tests : comment s'y retrouver ?.....	59
II-8-1-Les tests virologiques.....	59
II-8-2-Les tests antigéniques.....	59
II-8-3-Les tests sérologiques.....	60
II-9- Comment prévenir et traiter la COVID-19 ?.....	60
II-9-1-Quelles sont les mesures actuelles de prévention de l'infection ?.....	60
II-9-2-Comment les malades sont-ils soignés à ce jour ?.....	61
II-9-3-Quelles sont les pistes de traitement en développement ?.....	61
II-9-4-Où en est la recherche clinique dans le développement de médicaments ?.....	61
II-9-5-Où en sont les recherches en immunothérapie (vaccin, plasma, anticorps) ?.....	62
II-9-5-1-Le développement de vaccins préventifs.....	62
II-9-5-1-Le développement de vaccins préventifs.....	62
II-10- Les nouveaux variants du virus.....	63
II-10-1- Classification des variants.....	63
II-10-1-1-Les variants préoccupants VOC.....	63
II-10-1-1-1- Le variant britannique Alpha : B.1.1.7.....	63

II-10-1-1-2- Le variant sud-africain Beta : B.1.351.....	64
II-10-1-1-3- Le variant brésilien Gamma : P.1.....	65
II-10-1-1-4- Le variant indien Delta : B.1.617.....	65
II-10-1-2- Les variants d'intérêt VOI.....	67
II-10-2- L'Algérie et les différents variants.....	68
<b>III-VACCINS ANTI-COVID-19.....</b>	<b>69</b>
III-1- Définition.....	70
III-2- Les types des vaccins.....	70
III-2-1- Les vaccins vivants atténués.....	70
III-2-2- Les vaccins tués ou inactivés.....	71
III-2-3- Les sous-unités vaccinales.....	71
III-2-3-1- Les anatoxines .....	71
III-2-3-2- Les vaccins polysaccharidiques.....	72
III-2-3-2-1- Les vaccins polysaccharidiques non conjugués.....	72
III-2-3-2-2- Les vaccins polysaccharidiques conjugués.....	73
III-2-4- Vaccins de nouvelles technologies.....	73
III-2-4-1- Vaccins produits par génie génétique.....	73
III-2-4-2- Les vaccins à ADN.....	73
III-2-4-3- Les vaccins à ARNm.....	74
III-2-4-4- Vecteurs vivants recombinants.....	74
III-2-4-4-A- Les vaccins à vecteur viral répliquatif.....	75
III-2-4-4-B- Les vaccins à vecteur viral non répliquatif.....	75
III-2-4-5- Pseudo-particules virales ou VLP .....	75
III-2-4-5-1- Stratégie combinée : les plasmovirus.....	75
III-2-4-6- Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques.....	75
III-2-4-7- Vaccins cellulaires.....	76
III-3- Sputnik V.....	77
III-3-1- Description et composition.....	77
III-3-2- Mode d'action.....	78
III-3-3- Posologie.....	79
III-3-4- Essais cliniques.....	79
III-3-4-1- Phase 1 et 2 (tolérance et immunogénicité).....	79
III-3-4-2- Phase 3 (efficacité et sécurité).....	80
• Méthodes.....	80
• Résultats.....	80
• Interprétation.....	80
III-3-5- Efficacité vaccinale.....	81
III-4- Astrazeneca.....	82
III-4-1- Description et composition.....	82
III-4-2- Posologie.....	82
III-4-3- Mode d'administration.....	82
III-4-4- Conservation et stockage.....	83
III-4-5- Mode d'action.....	83
III-4-6- Essais cliniques.....	84
III-4-6-1- La tolérance globale.....	84
III-4-6-2- L'efficacité clinique.....	85

III-4-6-3-Note du conseil d'orientation stratégique du 18 février 2021.....	86
III-5- Moderna.....	87
III-5-1- Description et composition.....	87
III-5-2- Posologie et mode d'administration.....	88
III-5-3- Conservation et stockage.....	88
III-5-4- Mode d'action.....	88
III-5-5- Essais cliniques.....	89
III-5-5-1- Les résultats des études cliniques qui indiquent une efficacité vaccinale du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans.....	89
III-5-5-2- Les résultats de l'étude clinique de phase III qui indique un profil de tolérance du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA globalement satisfaisant à la date d'analyse des données de l'étude.....	90
III-6- Pfizer.....	91
III-6-1- Description et composition.....	91
III-6-2- Posologie et mode d'administration.....	92
III-6-3- Conservation et stockage.....	92
III-6-4- Mode d'action.....	92
III-6-5- Essais cliniques.....	92
III-6-5-1- Profil de sécurité.....	92
III-6-5-2- Les effets indésirables.....	93
III-6-5-3- L'efficacité.....	93
III-7- Janssen & Janssen.....	94
III-7-1- Description.....	94
III-7-2- Classe.....	94
III-7-3- Forme et présentation.....	94
III-7-4- Nature et contenu de l'emballage extérieur.....	94
III-7-5- Composition.....	94
III-7-6- Indication.....	95
III-7-7- Posologie et mode d'administration.....	95
III-7-8- conservation.....	95
III-7-8-1- Flacon non ouvert.....	95
III-7-8-2- Flacon ouvert.....	95
III-7-8-3- Précautions particulières de conservation et d'utilisation.....	95
III-7-9- Mécanisme d'action.....	96
III-7-10- Essais cliniques.....	96
III-7-10-1- Profil de sécurité.....	96
III-7-10-2- Les effets indésirables.....	97
III-7-10-3- Efficacité clinique.....	98
III-7-11- Autorisation conditionnelle.....	101
III-8- Sinopharm.....	102
III-8-1- Introduction.....	102
III-8-2- Description Et Composition.....	102
III-8-2-1- Description.....	102
III-8-2-2- Composition.....	102



III-8-3-Posologie et mode d'administration.....	102
III-8-3-1-Posologie.....	102
III-8-3-1-Mode d'administration.....	103
III-8-4-Conservation et stockage.....	103
III-8-5-Mode d'action.....	103
III-8-6-Essais cliniques.....	105
III-8-6-1-Phase 1 et 2.....	105
III-8-6-1-1- Effets indésirables.....	105
III-8-6-1-2- Pharmacodynamie.....	105
III-8-6-2-Phase 3.....	106
<b>IV- ACTUALITES DES VACCINS ANTI-COVID 19.....</b>	<b>107</b>
IV-1- Ampleur des EI des vaccins anti-COVID-19.....	108
IV-2- Comparaison entre vaccins anti-COVID-19 et vaccin H1N1.....	111
IV-3- En France .....	112
IV-4- Aux USA.....	114
IV-5- En Angleterre.....	117
IV-6- En Belgique.....	118
IV-7- Aux USA.....	119
<b>V- PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>120</b>
V-1- Protocole de l'étude.....	121
V-1.1 Objectif de l'étude.....	121
V-1.1.1 Objectif principal.....	121
V-1.1.2 Objectifs secondaires.....	121
V-1.2 Méthodologie.....	121
• Population étudiée.....	121
V-1.3 Méthode appliquée.....	121
V-1.3.1 Méthode de travail.....	121
V-1.3.2 Sélection des patients.....	121
V-1.3.2.1 critères d'inclusion.....	121
V-1.3.2.2 Critère d'exclusion.....	121
V-1.3.3 Recueil des données.....	122
V-1.3.4 Classification des patients.....	122
V-1.4 Moyen et organisation pratique de l'étude.....	122
V-1.4.1 Lieu de l'étude.....	122
V-1.4.2 Durée de l'étude.....	122
V-2- Résultats de l'étude.....	122
V-3- Discussion.....	132
V-4- Application des méthodes d'imputabilité.....	133
V-4-1-Imputabilité des effets secondaires selon l'ancienne méthode française.....	133
V-4-1-1-Imputabilité intrinsèque.....	133
V-4-1-2-Imputabilité Extrinsèque.....	135
V-4-2-Imputabilité des effets secondaires selon la nouvelle méthode française.....	136
V-4-2-1- Imputabilité intrinsèque.....	136
V-4-2-2-Imputabilité Extrinsèque.....	137
V-4-2-3-Score d'informativité.....	137
<b>VI- Limite de l'étude.....</b>	<b>138</b>

<b>VII- Perspectives de l'étude.....</b>	<b>140</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>142</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>143</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>153</b>

## **Introduction**

En Décembre 2019, le monde entendait pour la première fois une maladie apparaissant à la ville de Wuhan et frappant la Chine d'une manière inquiétante appelée ensuite Covid-19 causée par un virus nommée SARS Cov-2 appartenant à la famille des Coronavirus.

Ce virus était reconnu en Février 2020 par l'OMS qui a déclaré l'état de pandémie en Mars 2021 vu que la propagation du virus était assez rapide, des milliers de cas à travers le monde en quelques jours et des milliers de décès et la situation s'aggravait jours après jour.

Devant une telle situation, les chercheurs, les praticiens de santé et les laboratoires de recherche étaient tous mobilisés pour trouver une solution à cette horrible pandémie le plus rapide possible.

Vers Novembre 2020, l'OMS annonçait que les premiers vaccins anti-Covid 19 seront bientôt prêts à être utilisés.

Au début de l'année 2021, trois vaccins sur le marché (Sputnik, Pfizer et Moderna) et une large campagne de vaccination a été annoncée.

En Février 2021, l'Algérie a annoncé le début de la campagne de vaccination en Algérie commençant par le corps médical et les sujets à haut risque. Un tel événement utilisant des vaccins développés en un temps extrêmement rapide et court par rapport aux normes de l'OMS vu sa nécessité devraient avoir un suivi strict des gens vaccinés et de mettre en place tous les moyens de pharmacovigilance pour assurer les meilleurs résultats et pour mieux connaître les vaccins dans les conditions réelles.

Pour ces raisons, nous avons choisi que notre sujet d'étude se base sur le suivi des effets des vaccins en Algérie.

# **CHAPITRE I :**

## **PHARMACOVIGILANCE**

## 1- INTRODUCTION

Depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle, le médicament est le centre vif de notre système moderne de santé comme étant l'un des principales armes faces aux maladies. Cependant, cette arme est aussi responsable d'affections iatrogènes allant d'effets indésirables bénins à des incapacités voire décès. Très tôt dans l'histoire de la médication, les praticiens ont eu la préoccupation des limiter les effets indésirables de leurs traitements. Ceci a été illustré dès 410 avant JC par l'expression latine attribuée à Hippocrate : « Primum non nocera » signifiant en premier ne pas nuire. (1)

## 2-HISTOIRE

La pharmacovigilance telle qu'on la connaît ces jours, s'est constituée en réactions aux grands drames sanitaires marqués dans l'histoire. C'est la sécurité sanitaire, un terme très ancien et très vaste qui a donné les premières démarches à la naissance de la pharmacovigilance. (2)

La première réflexion coordonnée de pharmacovigilance fut publiée dans le Lancet en 1893. Une commission incita les médecins de Royaume Uni de déclarer tous les décès en relation avec une anesthésie générale. Il a été constaté une incidence plus élevée de décès avec le Chloroforme qu'avec l'Ether, ce qui conduisit à abandonner le Chloroforme tant qu'un agent anesthésique au profit de l'Ether.

L'Élixir Sulfanilamide, un solvant à base de sulfanilamide qui causa la mort de plus de 100 personnes aux Etats-Unis en 1937. Cette crise sanitaire dramatique amena, un an plus tard, au vote de la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act ». La FDA (Food and Drug Administration) obtient ainsi de véritables pouvoirs de contrôle avec l'examen et l'approbation d'un rapport pharmacologique et toxicologique précliniques, publié sous le nom de new-drug application (NDA), et fourni par le laboratoire avant toute commercialisation. Les mesures pour la phase post-AMM et la remontée d'information sont toujours absentes.

L'an 1926 en France, après l'interdiction définitive du remède secret, l'autorité pharmaceutique fut créer le visa administratif par le décret du 24 juin 1942 : une autorisation de vente subordonnée à une étude complète du produit. Ce visa s'appliquera aux nouvelles spécialités, mais aussi aux anciennes, ce qui permettra de faire disparaître les produits dangereux du marché et contribuera à garantir l'innocuité, la tolérance et la sécurité des médicaments.

A ce stade, on note que la remontée d'informations que l'on accorde à la pharmacovigilance actuelle est encore absente. (3)

Le Thalidomide, un tranquillisant et anti-nauséux chez les femmes enceintes causa en 1960 plus de 10000 malformations graves a la naissance de type phocomélie ou agénésie des membres chez les nouveau-nés avec une augmentation de l'incidence de plus de 20 % par rapport aux mères non exposées.

Une des leçons de cette tragédie est la nécessité de renforcer les tests toxicologiques chez les animaux pendant la grossesse pour le développement du médicament.

En 1963, devant les difficultés constatées dans la communication internationale des effets indésirables médicamenteux, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis un programme de pharmacovigilance internationale afin de centraliser l'enregistrement des notifications dans une base de données et aider les autorités réglementaires nationales à améliorer le profil de sécurité des médicaments.

La première structure d'un centre mondial de pharmacovigilance fut installée en 1968 à Washington D.C. puis transférée dans la ville d'Uppsala en Suède en 1978 où il coordonnera 12 centres nationaux. C'est le centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale.

En Europe, dès 1963, la Communauté Economique Européenne (CEE) a créé la fameuse Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le but de contrôler la mise sur le marché européen de produits aussi sensibles que les médicaments.

La sécurité a été le moteur de la réglementation sur le médicament : en janvier 1995, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) fut créée à Londres. Elle créa ainsi la première version des bonnes pratiques de pharmacovigilance et organisa à l'échelle européenne un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et une base de données européenne d'événements indésirables (Eudra Vigilance). C'était le début d'un système de Pharmacovigilance organisé et structuré au niveau communautaire. (4)

Et l'histoire de la pharmacovigilance continue de s'écrire chaque jour...

### **3-DEFINITIONS**

Terme inventé en France 1970 :

- Pharmaco (Phármakon : du grec ancien) qui signifie à la fois remède et poison.
- Vigilance (Vigilantia : du latin) c'est l'attention portée à la diligence.

Selon l'organisation mondiale de la santé(OMS), la pharmacovigilance est définie comme : « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre les médicaments et réactions adverses dans une population » (définition en 1972). (5)

Actuellement, il serait préférable de la définir comme : « la branche de la pharmacologie consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments » ce qui englobe non seulement l'approche clinique, épidémiologique et statistique mais aussi l'approche expérimentale et dépasse la simple analyse du lien causalité pour s'intéresser aussi aux facteurs de risque, aux mécanismes de survenue des effets indésirables et à leur prévention.

Cette science comprend :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance.
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voir retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.

En s'inspirant de la définition de l'OMS proposée en 1972 (5), on peut déterminer le terme effets indésirables des médicaments comme : «toute réaction nocive et non voulue survenant de façon fortuite chez certains sujets soumis, à des fins thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques à un traitement par un ou plusieurs médicaments ».

Cette définition exclut donc les effets nocifs pouvant être recherchés (hypoplasie médullaire au cours d'un traitement antimétabolique par exemple) ou qui découlent d'une utilisation «anormale » des médicaments (intoxication aiguë, usage illicite...).

Par contre, les accidents imputables aux vaccins, sérums, produits de contraste et contraceptifs relèvent de la pharmacovigilance.

#### **4-CHAMP D'APPLICATION DE LA PHARMACOVIGILANCE**

- spécialités pharmaceutiques ;
- médicaments dérivés du sang ;
- médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation(ATU) ou recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ;
- médicaments radio-pharmaceutiques ;
- médicaments homéopathiques ;
- préparations magistrales hospitalières ou officinales ;
- contraceptifs;
- médicaments immunologiques ;
- insecticide et acaricide destinés à être appliqués sur l'homme ;
- certains produits diététiques.

#### **5-NECESSITE DE LA PHARMACOVIGILANCE**

A nos jours, rien ne semble laissé aux hasards dans le développement avant la commercialisation d'un médicament, études toxicologiques à court et à long terme, étude de tératogénèse, mutagénèse, oncogénèse, études cliniques en phase I, II et III, recherche systématique de certains effets indésirables ou interaction en fonction du profil (chimique, pharmacologique et thérapeutique) du médicament . Cependant, la survenue d'un grand drame semblable à celui du Thalidomide, même si ça semble imprévisible, reste toujours probable à cause de deux facteurs :

- L'occupation progressive de toutes les classes thérapeutiques par des principes actifs à efficacité et donc à risque démontrés (Disparition des petits médicaments).
- Le caractère de toute façon inévitable des effets indésirables inattendus et surtout la quasi-impossibilité qu'il y a à les mettre tous en évidence ou même de les prévoir lors des phases de développement précoce d'un médicament.

Ce dernier point explique bien et justifie l'activité de la pharmacovigilance.

Dans ce domaine, les limites des études pré-AMM ne sont nullement une mise en cause de leur pertinence ou de leur qualité : des problèmes récents et graves en pharmacovigilance ont maintes fois démontré que des études pré-AMM extrêmement complètes et bien menées ne donnaient qu'une certaine sécurité bien incertaine vis-à-vis de futurs effets inattendus éventuels.

## **6-LIMITES DES ETUDES EXPERIMENTALES CLINIQUES AVANT COMMERCIALISATION**

Elles tiennent en de nombreux points déjà soulignés par plusieurs auteurs (6) :

- Le nombre relativement restreint des animaux employés.
- La durée forcément limitée de l'observation ne permettant pas de mettre en évidence des effets tardifs (toxicité cumulative, accumulation insidieuse).
- Différence très importante de métabolisme (notamment hépatique) selon les espèces tant sur le plan quantitatif que qualitatif (absence de processus d'acétylation chez le chien et de conjugaison chez le chat). Cela est capital d'un point de vue prospectif car l'accumulation de la substance dans certains tissus ou l'apparition de métabolites toxiques peuvent se révéler très différentes chez l'homme et chez les animaux d'étude.
- Impossibilité d'observer chez les animaux habituellement utilisés (souris, rat) certaines manifestations nocives pourtant graves (Syndrome de Lyell, agranulocytose immuno-allergique) ou des effets sans expression anatomique (douleur, hallucinations, dépression).
- Difficulté ou souvent impossibilité de reproduire fidèlement chez l'animal, pour étudier l'influence, la maladie humaine ou toutes les interactions possibles avec l'environnement, l'alimentation et les autres thérapeutiques.

Ces dernières années, notamment en hépatologie, les progrès de la toxicologie, de la microscopie électronique ou des cultures cellulaires ont permis d'aller beaucoup plus loin que les études classiques pour tenter de réaliser une véritable « pharmacovigilance des phases précoce », la recherche d'anomalies de la membrane ou des organites cellulaires pouvant constituer des indications sérieuses sur la future toxicité humaine du médicament. Cet abord, le plus prometteur de la pharmacovigilance, est malheureusement encore plus du domaine de la recherche que de la routine.

## **7- LIMITES DES ETUDES CLINIQUES AVANT COMMERCIALISATION**

Réalisant une surveillance rigoureuse, clinique et biologique, d'un grand nombre de patients traités, ces études devraient être le moment privilégié de détection des EIs.

Il faut avant tout considérer que les études cliniques, notamment en phase III, n'ont jamais été conçues pour détecter des nouveaux EIs, mais pour valider et comparer l'efficacité ; de là découle un grand nombre de limites quantitatives et qualitatives :

### **7-1-Limites quantitatives**

Les études cliniques de phase III portent sur quelques centaines, au maximum quelques milliers de patients traités par le médicament étudié ; la probabilité de détection d'un effet rare est donc très réduite.

### **7-2-Limites qualitatives**

D'habitude, elles tiennent aux protocoles suivis :

- Il s'agit, le plus souvent, d'études réalisées dans le cadre hospitalier où certains facteurs de risque sont limités (irrégularité des prises ou interactions avec d'autres médicaments, alimentation ou alcool).
- Certains terrains particuliers ou affections constituent des critères d'exclusion, de même, pour des raisons éthiques, certaines tranches de la population ne sont pratiquement jamais représentées (femmes enceintes) ou faiblement représentées (vieillards).

## **8-DEVELOPPEMENT ET ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE**

Les premières ébauches d'un système organisé remonte à plus de 25 ans, elles sont dues à l'OMS ; par la suite et parallèlement, se sont développées des structures nationales dans certains pays, souvent très différentes dans leurs conceptions de départ mais qui tendent progressivement à adopter les mêmes principes de fonctionnement et les mêmes techniques de travail.



## Systeme OMS

En 1962, un an après le drame sensibilisateur de la Thalidomide, la 15<sup>ème</sup> assemblée générale de l'OMS décide de promouvoir un programme visant à améliorer l'efficacité et l'innocuité des médicaments. L'année suivante, la 16<sup>ème</sup> assemblée générale invite les états membres à entreprendre un recueil systématique des observations des effets adverses au niveau de leurs territoires, ce projet pilote, considéré comme l'acte de naissance de la pharmacovigilance, a entraîné la création des centres nationaux au niveau de dix ensuite douze pays : Allemagne, Australie, Canada, Danemark, Etats-Unis, Grande Bretagne, Irlande, Norvège, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Suède, Tchécoslovaquie.

En février 1968, et suite à l'appui des Etats-Unis, un centre mondial expérimental chargé de collecter et de faire circuler les informations provenant des douze pays participants a été créé à Alexandria (Virginie, USA) et a fonctionné jusqu'à Décembre 1970.

C'est en 1971 que l'OMS crée le centre mondial de la pharmacovigilance (WHO Drug Monitoring Center) implanté dans ses locaux à Genève. Ensuite, un accord entre l'OMS et le gouvernement suédois a entraîné un transfert des structures techniques (informatique, impression, correspondance...) à Uppsala dans le service suédois des médicaments : est ainsi créé le **WHO Collaborating Center For International Drug Monitoring**. Actuellement, une vingtaine de pays collaborent régulièrement à ce système international.

Les fonctions du Collaborating Center sont essentiellement de :

- Rassembler et analyser les informations transmises sous forme codifiée par les centres nationaux.
- Centraliser, pour les répercuter aux autres états membres, les décisions qui peuvent être prises par un pays dans le domaine de la sécurité des médicaments.
- Maintenir un contact permanent entre les différents centres nationaux à travers les télécommunications et les réunions périodiques.

Les centres nationaux sont des structures d'importance variable ayant un agrément gouvernemental (OMS ne connaît que les états) et comprenant :

- Une équipe technique d'exécution.
- Un comité national composé d'experts en médecine, pharmacologie, toxicologie, épidémiologie et statistique afin de donner des avis au personnel permanent du centre national, d'examiner les programmes, indiquer les études qu'il convient d'entreprendre et de juger l'importance des nouvelles observations

Le rôle des centres nationaux est double :

- **Technique** : détecter aussi précocement que possible, valider, quantifier et expliquer si possible les effets indésirables des médicaments survenant sur leurs territoires.
- **Informatif** : transmettre sous forme appropriée ces données aux autres centres nationaux, donner des avis autorisés aux pouvoirs publics en la matière et informer les praticiens de leur pays des risques des médicaments.

## 9-PHARMACOVIGILANCE INDUSTRIELLE

Elle a précédé celle des pouvoirs publics, les laboratoires fabricants donnent un grand intérêt à la découverte précoce des incidents et accidents qu'ils commercialisent.

Le développement de la pharmacovigilance et l'obligation de déclaration faites aux fabricants ont rendu nécessaire son extension. Ils existent aussi d'autres facteurs qui ont joué dans ce sens :

- Le développement de consumérisme, notamment aux Etats-Unis.
- L'utilisation de visée commerciale et des fois concurrentielle des données de tolérance après commercialisation.
- La nécessité de fournir ces mêmes données pour l'obtention d'un visa dans la plupart des pays étrangers.

- L'évolution des mentalités au sein de l'industrie et l'émulation scientifique qui existe à ce niveau.

La pharmacovigilance industrielle a une efficacité remarquable, elle a pu mettre en œuvre des techniques d'étude extrêmement coûteuses (cohortes) ou des recherches méthodologiques donnant de plus en plus lieu à publication.

## 10-PHARMACOVIGILANCE SPONTANEE

Bien que ses fonctions se soient secondairement multipliées, l'alerte reste la vocation essentielle de la pharmacovigilance. Ses performances dépendent de l'aptitude du système à détecter un signal :

- ayant échappé à la méthodologie prospective des essais thérapeutiques,
- survenant en phase de commercialisation,
- d'expression sémiologique imprévisible,
- de basse fréquence.

Cette aptitude repose sur le principe de la notification spontanée, par les observateurs qui sont essentiellement les praticiens d'exercice libéral et hospitalier, d'évènements pathologiques inattendus. C'est en raison le plus souvent de rapports chronologiques plus ou moins évocateurs avec une thérapeutique que l'origine médicamenteuse en est soupçonnée.

Parmi tous les évènements susceptibles d'être déclarés, une certaine sélection s'opère de façon incontestée, les priorités s'établissant spontanément en fonction des caractéristiques que représentent :

- **La gravité** : on conçoit qu'elle sollicite particulièrement l'attention de l'observateur, qu'elle soit le fait du cas particulier examiné ou du pronostic communément admis pour le type de pathologie induite.
- **La nouveauté** : le taux de notifications est habituellement maximal au cours de la première année suivant la commercialisation d'un médicament, mais le biais indiscutable au plan épidémiologique qui est en la conséquence est, d'un certain point de vue, un avantage dans la mesure où l'information est plus abondante précisément au moment où le risque médicamenteux est le plus mal connu, à l'inverse, l'ancienneté d'un médicament est un facteur de sous-estimation des effets indésirables qu'il induit : s'ils sont déjà connus, ils sont peu signalés car admis comme banals, nouveaux, ils sont au contraire moins aisément rapportés à leur cause iatrogène.

## 11-METHODES EN PHARMACOVIGILANCE

Le choix de la méthode à suivre pour les études de la pharmacovigilance est une étape très importante lors de la réalisation de cette étude. Il existe plusieurs méthodes pharmaco-épidémiologique utilisées en pharmacovigilance (7).

La méthode utilisée varie en fonction du risque médicamenteux à étudier, la nature du médicament, son indication ainsi que la population traitée et l'évolution de la maladie.

Ensuite, il faut établir un plan convenable pour atteindre et mettre en œuvre les résultats espérés. La plupart des études pharmaco-épidémiologiques sont des études observationnelles où l'investigateur observe les résultats d'un traitement médical et les évalue sans aucune intervention.

Selon ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), on peut classer les méthodes en pharmacovigilance en (8) :

### 11-1-Surveillance Passive

#### **11-1-1-Notification Spontanée :**

Selon la définition de l'ICH, une notification spontanée est une communication non sollicitée de la part des professionnels de santé ou des patients aux autorités réglementaires, aux organisations sanitaires (OMS, CRPVs, centres antipoison...) ou à l'industrie pharmaceutique, décrivant la survenue d'un ou de plusieurs EIs chez un patient traité par un ou plusieurs médicaments qui ne provient pas d'une étude ou d'un système de recueil systématique des données (9).

Elle joue un rôle essentiel en pour l'alerte en pharmacovigilance après la mise en marché d'un médicament. Elle est aussi la méthode de base pour la détection des EIs médicamenteux. Cette méthode, passive et peu onéreuse, a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des EIs de nombreux médicaments en situation réelle de prescription, au décours de leur mise sur le marché.

Cependant, cette méthode, universellement utilisée à l'échelon planétaire, ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus. La notification spontanée ne renseigne pas sur les conditions d'exposition et ne prend pas en compte la taille de la population traitée, ce qui rend aléatoire le calcul du taux d'incidence du risque. Plusieurs facteurs peuvent influencer le taux de notification, principalement, le délai depuis la commercialisation du médicament, la sensibilisation des professionnels de santé par les autorités sanitaires ou le média et l'indication du médicament. Elle est cependant la seule technique permettant de surveiller le médicament durant toute sa vie publique. Elle reste le moyen irremplaçable d'identification des EIs inconnus jusqu'alors. (10-11)

### **11-1-2-Série de cas :**

Une série de cas est définie par une série de notifications spontanées comparables concernant un médicament qui peut témoigner d'une association entre le médicament et un EI. Les séries de cas sont utiles pour générer des hypothèses. Certains évènements sont fréquemment associés à la prise médicamenteuse, c'est le cas des chocs anaphylactiques, des agranulocytoses, de la nécrose épidermique toxique et du syndrome Stevens-Johnson (12-13). Par conséquent, une attention particulière et un suivi rapide des cas sont recommandés, quand ce genre d'évènements survient spontanément (8).

### **11-2-Recueil intensif des effets indésirable médicamenteux**

Au sein de certaines structures (par exemple hospitalières), pour les nouveaux médicaments ou pour les périodes limitées, il est possible, en fonction de l'objectif recherché, de pratiquer un relevé exhaustif de tous les EIs médicamenteux en encourageant et facilitant la notification spontanée par les professionnels de santé (14).

Le recueil intensif des EIs, consommateur de temps et d'argent, ne peut être envisagé que pour des objectifs ponctuels et n'est pas dépourvu des limites de la surveillance passive.

Ce recueil en phase précoce de commercialisation d'un nouveau médicament peut apporter des informations précieuses et rapides concernant la sécurité d'emploi du médicament en population générale (par exemple : Early Post-marketing Phase Vigilance, EPPV au Japon). Cependant, les données obtenues par cette méthode ne peuvent pas estimer le taux d'incidence exacte des EIs.

### **11-3-Surveillance active**

La surveillance active contrairement à la surveillance passive, cherche à identifier tous les EIs par une procédure organisée et permanente.

#### **11-3-1 Programme de gestion du risque médicamenteux :**

Un exemple de la surveillance active est le suivi des patients traités par un médicament particulier dans le cadre d'un programme de gestion du risque médicamenteux. Les patients pour lesquels le médicament a été prescrit peuvent être invités à remplir un simple questionnaire et à donner leur autorisation pour les prochains contacts (15).

### **11-3-2- Contrôle systématique des effets indésirables médicamenteux :**

L'autre exemple de la surveillance active est le cas du contrôle systématique des EIs médicamenteux (drug event monitoring). Il s'agit d'identifier les patients à partir des bases de données informatiques de prescription médicamenteuse disponibles dans les organismes d'assurance. Un questionnaire de suivi pourrait être envoyé aux patients ou aux médecins aux intervalles prédéfinis pour obtenir certaines informations. Les données sociodémographiques et les données concernant l'indication thérapeutique, la durée de traitement, la posologie, les symptômes cliniques et le motif de l'arrêt de médicament peuvent être récupérées grâce au questionnaire (14-16-17). Ainsi, un grand nombre des médecins et des patients peuvent participer à l'enquête et les informations obtenues concernant les EIs seraient plus détaillées et précises.

Cette méthode a aussi quelques limites, la plupart du temps, le taux de réponse des médecins et des patients reste faible et la nature non ciblée de l'enquête ne peut pas toujours révéler tous les signaux importants. En outre, le maintien de la confidentialité dans ce type de surveillance est difficile.

### **11-3-3- Registres :**

Un registre est un système de recueil et d'enregistrement systématique de tous les cas ayant une ou plusieurs caractéristiques communes dans une zone géographique déterminée (ville, région, pays,...). Cette caractéristique peut être une maladie (registre de maladies) ou une exposition (registre de médicaments). Les deux types de registres qui se différencient uniquement par le type de données d'intérêt recueillies, peuvent collecter un large spectre d'informations de manière prospective grâce aux questionnaires. Les registres de maladies comme les registres de dyscrasies sanguines, de réactions cutanées sévères, ou de malformations congénitales peuvent être intéressants pour étudier le rôle des médicaments ou d'autres facteurs de risque dans l'apparition de la pathologie clinique. Ainsi, les registres de maladies constituent de précieuses sources de cas pour la réalisation des études cas témoins comparant l'exposition aux médicaments des cas identifiés à partir du registre et celle des témoins sélectionnés à partir du registre (avec une autre condition) ou en dehors du registre (8).

Les registres d'exposition s'adressent aux populations exposées aux médicaments d'intérêt (par exemple, le registre des patients atteints d'artérite rhumatoïde exposés aux thérapies biologiques) (18).

L'intérêt de ces registres est de déterminer si un médicament a un impact spécifique sur les patients. Certains registres s'adressent aux expositions médicamenteuses dans les populations spécifiques comme la population des femmes enceintes (19).

Les patients enregistrés dans les registres peuvent être suivis dans le temps et être inclus dans les études de cohortes grâce aux questionnaires standardisés pour recueillir des données concernant les EIs. Les études de cohorte simple (non comparatives) peuvent s'utiliser pour mesurer l'incidence, mais sans un groupe de comparaison, l'existence d'une association entre l'exposition et la maladie ne peut être étudiée. Ce genre de registre est très intéressant quand on étudie la sécurité d'emploi d'un médicament orphelin indiqué dans une pathologie rare.

### **11-4-Etudes observationnelles comparatives**

Les méthodes épidémiologiques traditionnelles sont un élément clé dans l'évaluation des EIs. Un certain nombre d'études observationnelles sont applicable à la validation des signaux à partir des notifications spontanées ou des séries de cas. Les principaux types d'études utilisées sont les études transversales, les études cas-témoins et les études de cohorte (rétrospectives ou prospectives) (14-16).

#### **11-4-1-Etude transversale :**

L'étude transversale mesure la prévalence d'une exposition, d'un événement ou d'une maladie dans une population à un instant donné (ou dans un laps de temps déterminé). Dans les enquêtes transversales, l'échantillon est issu de l'ensemble de la population sans être sélectionné sur l'exposition ni sur la maladie. Les sujets inclus dans l'étude sont tous ceux qui sont présents au moment de l'enquête. L'information recueillie concerne l'existence de l'exposition et la maladie au moment de l'enquête. Ce type d'étude est utile pour déterminer la prévalence d'une maladie à un moment déterminé ou pour collecter des données dans les enquêtes écologiques.

Le principal inconvénient des études transversales c'est que, directement, aucune association temporelle entre l'exposition et la maladie ne peut être établie. Elles sont majoritairement utilisées pour déterminer la prévalence d'un événement à un instant donné ou de mesurer la tendance dans le temps en comparant des données obtenues en fin d'étude à celles du début de l'étude. Ces études peuvent aussi être utilisées d'étudier l'association brute entre l'exposition et le résultat dans les analyses écologiques. L'étude transversale est particulièrement intéressante quand le taux d'exposition à un facteur ne change pas dans le temps (20).

#### **11-4-2-Etude cas-témoin :**

Le principe des études cas-témoins est de comparer la fréquence de l'exposition antérieure chez des sujets atteints par une pathologie (les cas) et chez des sujets non atteints pris comme témoins. Le rapport des cotes d'exposition (odds ratio) au facteur étudié chez les cas et les témoins fournit une estimation de la force de l'association (sans préjuger d'une relation causale) entre l'exposition et la survenue de l'événement. Les cas peuvent être identifiés grâce à une base de données ou être collectés spécifiquement pour l'étude par d'autres moyens (par exemple, récupérés à partir d'un registre). Si l'intérêt est d'évaluer l'exposition dans une population spécifique (personnes âgées, enfants, femmes enceintes ... etc.), les cas et les témoins doivent être stratifiés selon cette population. En pharmaco-épidémiologie, les études cas-témoins sont particulièrement intéressantes pour mesurer l'association entre un médicament et un événement indésirable non détectable par notification spontanée, c'est-à-dire notamment les événements rares et/ou de délai d'apparition retardé.

Les études cas-témoins sont également utiles pour identifier les facteurs de risque d'apparition d'un EI comme insuffisance rénale ou hépatique qui peuvent modifier considérablement la relation entre l'exposition au médicament et l'EI. Les études cas témoins sont largement utilisées en pharmacovigilance en raison, notamment, de leur rapidité et de leur moindre coût par rapport à la méthode des cohortes. Elles posent néanmoins le problème de la sélection des témoins et des biais dans le recueil de l'exposition médicamenteuse (8-20).

#### **11-4-3-Etude de cohorte :**

Une cohorte est un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une (ou plusieurs) caractéristique(s) et suivis dans le temps pour identifier, mieux connaître ou quantifier un phénomène. Les études de cohorte sont des études de type longitudinal prospectives ou rétrospectives (par opposition au cas-témoin qui est rétrospectif). Les études de cohorte s'utilisent pour un événement de fréquence élevée.

En pharmacovigilance, les sujets sont généralement identifiés en fonction de leur exposition à un médicament et le phénomène étudié est le plus souvent un EI. Comme l'exposition de la population aux facteurs de risque d'une maladie ou à un médicament est connue au cours de suivi, le taux réel d'incidence d'un événement peut être facilement calculé. Ces études sont particulièrement intéressantes pour connaître le taux d'incidence des EIs et leur risque relatif. Cependant, les études de cohorte sont confrontées à certaines difficultés. Le recrutement de nombre suffisant de sujets exposés au médicament étudié est un problème quand il s'agit d'un médicament peu utilisé comme les médicaments orphelins. L'autre difficulté s'oppose quand l'événement d'intérêt (l'EI) est un événement très rare. Comme dans le cas des études cas-témoin, l'identification des patients pour les cohortes peut être réalisée à partir des bases de données informatisées ou par d'autres moyens spécifiquement choisis pour l'étude. En outre, les études de cohorte peuvent être utilisées afin d'évaluer la sécurité d'emploi des médicaments dans les populations spécifiques (personnes âgées, enfants, femmes enceintes, patients avec des antécédents particuliers) en incluant les sujets exclusivement de ces populations ou en stratifiant les cohortes quand un nombre suffisant de sujets est présent.

## **12-NOUVELLES METHODES D'EVALUATION DU RISQUE MEDICAMENTEUX**

La notification spontanée reste la méthode fondamentale permettant notamment la détection et l'alerte. Dans certaines circonstances (EI fréquent ou encore « grave », médicament ayant des équivalents ou produit au bénéfice mal établi), elle s'avère suffisante pour assurer une décision concernant un médicament (information, restriction d'indication voire retrait du marché). Cependant, en raison de ses insuffisances obligatoires, elle s'avère incapable de quantifier réellement l'incidence des EIs des médicaments. Il convient donc de faire appel aux méthodes pharmaco-épidémiologiques traditionnelles et surtout nouvelles.

La nécessité de développer de nouvelles méthodes de mesure du risque en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie est un sujet important qui mérite d'être soulevé. Sur un plan réglementaire, depuis le retrait brutal du marché de la Cérivastatine® en août 2001 puis celui du Vioxx® en octobre 2004, la surveillance des médicaments a évolué (21). Elle s'appuie désormais sur la mise en place des plans de gestion des risques qui prolongent et élargissent la démarche de pharmacovigilance pour certaines catégories de produits. Cette approche élargie de surveillance s'attache à identifier au maximum, avant la mise sur le marché, les enjeux et les méthodes de maîtrise des risques. Elle intègre de plus, la notion d'évaluation constante du rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation. Sur un plan scientifique, beaucoup de progrès ont été récemment constatés qui peuvent être classés en 2 grandes catégories : l'exploitation innovante des bases de données de pharmacovigilance et le développement de nouvelles méthodes de détection des EIs.

### **12-1-Exploitation des bases de données de pharmacovigilance**

#### **12-1-1-Etude cas-non cas :**

Cette méthode, sans porter systématiquement le nom de méthode cas-non cas, est utilisée depuis de nombreuses années, en particulier dans les registres des malformations congénitales (22), dans la banque de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette méthode applique au sein d'une base de données la méthode cas témoin. On définit comme cas toutes les observations correspondant à l'EI étudié. L'ensemble des autres observations dans la base des données représente les non cas (témoins).

Afin de reproduire la démarche d'une analyse cas-témoin à l'intérieur d'une base de données fermée, on définit comme exposition à un médicament de la classe étudiée la présence de ce médicament dans l'observation, quel que soit son score d'imputabilité. On évalue l'importance de l'association entre l'EI et le médicament par le rapport de cotes (odds ratio) d'exposition à ces médicaments chez les cas et les non cas (avec son intervalle de confiance à 95%).

Cette méthode a permis d'établir que le risque de syndrome de sevrage était plus important avec la paroxétine ou la venlafaxine qu'avec les autres antidépresseurs sérotoninergiques ou de montrer l'absence de majoration du risque hémorragique digestif lors d'utilisation des médicaments anticalciques (23) ou encore de préciser qu'au sein des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le naproxène et le diclofénac présentent la fréquence d'atteintes hépatiques la plus élevée (24).

Malgré leur intérêt, ces études cas-non cas souffrent, d'une part des limites liées aux études cas-témoin et, d'autre part de celles inhérentes à la notification spontanée : sous notification (ou encore notification élective), biais de reconnaissance de l'EI, absence d'estimation de la population traitée, informativité des observations...etc. Cependant, cette méthode facile à mettre en place, permet de répondre rapidement à une alerte en fournissant les éléments utiles à la mise en place éventuelle d'une étude ad hoc ultérieure. Elle est utilisée d'ailleurs désormais de façon automatisée dans les agences de régulation pour le signal en pharmacovigilance (25).

### **12-1-2-Méthodes de la détection du signal en pharmacovigilance :**

La pharmacovigilance est la discipline ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des EIs liés aux médicaments. En général, les notifications spontanées sont enregistrées dans les bases nationales ou internationales de pharmacovigilance au moyen de terminologies standardisées. Selon l'OMS, un signal désigne en pharmacovigilance 20 « l'information sur une relation possible entre un médicament et un EI, la relation étant inconnue ou mal documentée à ce jour » (26). Un signal doit être validé au moyen d'une enquête dont les conclusions conduiront à des mesures correctives telles que le retrait du médicament, la restriction des indications, des lettres d'information aux médecins ou l'ajout de ces conclusions dans le RCP destiné aux professionnels de santé (27).

L'augmentation de la charge de travail en pharmacovigilance justifie le développement de méthodes automatisées pour la détection du signal. Récemment, plusieurs méthodes de fouille de données (data mining) basées sur l'apprentissage statistique sont utilisées afin d'explorer de façon non supervisée de grandes quantités de données dans les bases nationales de pharmacovigilance contenant l'enregistrement des notifications spontanées. La détection automatisée du signal en pharmacovigilance, dont l'origine est la méthode cas-non cas, consiste à mettre en évidence toute association potentielle entre un médicament et les EIs qu'il est susceptible de provoquer (cette relation étant inconnue ou insuffisamment documentée) et permet d'attirer l'attention des experts sur des associations (médicament, EI) qui sont statistiquement significatives dans une base de données (8). Plusieurs de ces techniques sont encore en développement et leur utilité est en cours d'évaluation.

En pratique, on parlera de signal quand le nombre de cas observé est supérieur au nombre de cas attendu. Le seuil, dont le dépassement détermine l'apparition d'un signal peut être établi au moyen d'un modèle mathématique. Des tests statistiques habituels ont été appliqués aux données de pharmacovigilance tels que Proportionate Reporting Ratio (PRR), Reporting Odds Ratio (ROR) associé ou non à la régression logistique et  $\chi^2$  (avec la correction de Yates lorsqu'un des effectifs est inférieur à 5). L'OMS et la Food and Drug Agency (FDA) aux Etats Unis proposent la mise en œuvre des probabilités

bayésiennes. Le concept derrière ces méthodes n'est pas nécessairement nouveau mais leur application dans les bases des données de pharmacovigilance est nouvelle. Ces méthodes peuvent être également utilisées pour détecter des signaux associés aux interactions médicamenteuses (28).

Les techniques de fouilles des données doivent toujours être utilisées en conjonction avec, et non à la place de l'analyse individuelle de la notification spontanée. Ces techniques facilitent l'évaluation des notifications spontanées en utilisant les méthodes statistiques dans le but de détecter des signaux potentiels pour des évaluations plus approfondies. Cet outil ne quantifie pas l'ampleur du risque et il faut traiter les résultats avec prudence quand on compare les médicaments. En outre, le seuil utilisé pour la détection des signaux dans ces techniques a un impact majeur sur la sensibilité et la spécificité de la méthode (un seuil élevé est associée à une bonne spécificité mais à une faible sensibilité). Les facteurs de confusion qui influencent la notification des EIs ne sont pas supprimés par ces techniques.

Donc, les résultats des techniques de fouille de données doivent être interprétés avec prudence en considérant les faiblesses et les biais inhérents du système de recueil spontané des EIs et plus spécifiquement, la grande différence entre le taux des EIs rapportés des médicaments différents. En plus, l'absence d'un signal ne traduit pas toujours l'absence d'un problème (8).

### **12-1-3-Utilisation des bases de données de pharmacovigilance en tant que base de prescription :**

Tous les EIs des médicaments sont saisis dans les bases de données de pharmacovigilance. Si ces bases servent le plus souvent à identifier des cas précis concernés par les enquêtes des organismes réglementaires, elles représentent des masses importantes d'informations vraisemblablement sous-exploitées. Les informations contenues dans ces bases de données concernent outre les EIs et les médicaments, des informations sur l'âge et le sexe des patients, sur l'origine de l'observation ou sur l'évolution. En l'absence d'autres sources d'information créées spécifiquement pour réaliser les études pharmaco-épidémiologiques (contenant les caractéristiques des patients et leurs traitements médicamenteux), les données présentes dans les bases de données de pharmacovigilance méritent que l'on se penche dessus, afin d'exploiter au mieux cette masse importante de données dans une approche pharmaco-épidémiologique.

Les bases de données en pharmacovigilance peuvent également être utilisées pour explorer des relations plus fines entre produit, EI et facteurs autres, s'ils sont présents dans les bases, tel que le sexe.

Ainsi, elles sont utilisées pour générer des hypothèses, concernant soit l'utilisation des médicaments dans la population, soit l'exploration des populations concernées par un EI, soit la comparaison du taux de notification des différents médicaments de la même classe pharmacologiques. De telles hypothèses méritent bien évidemment avant d'être acceptées comme exactes une confirmation sur d'autres sources, et en particulier les sources de données concernant l'utilisation des médicaments, pouvant provenir par exemple des remboursements de la sécurité sociale ou des systèmes comme GPRD en Angleterre, ou d'autres bases.

Il serait également intéressant de comparer les bases des données des différents pays, pour étudier soit l'utilisation des produits, soit les caractéristiques des patients concernés. La comparaison avec la base de données anglaise, par exemple montre des similitudes frappantes (29).



## **13-DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES METHODES DE DETECTION DES EIs**

### **13-1-Détection et quantification de l'incidence des effets indésirables à partir des examens de laboratoires de biologie médicale**

L'utilisation de moyens automatisés (résultats des laboratoires de biologie ou bases de données hospitalières) peut permettre d'améliorer l'estimation de la fréquence des EIs médicamenteux (dont on connaît la sous notification quasi-systématique même à l'hôpital) (30-31). Par exemple, Azaz et al. (32) ont développé un système de détection des EIs potentiels à partir des signaux générés par les données des laboratoires de biologie médicale au sein de l'hôpital. Levy et al. (33) ont également montré que ce système relativement simple et facile peut identifier jusqu'à 60% des EIs au sein de l'hôpital. Certaines études ont appliqué cette méthode pour identifier des EIs spécifiques comme les EIs hépatiques (31-34) ou musculaires (35). Bagheri et al. (31) ont conduit une étude prospective recherchant les modifications des fonctions hépatiques (transaminases hépatiques et phosphatases alcalines) dans un laboratoire hospitalier de biologie. Sur près de 2000 dosages de chacune de ces deux enzymes, ils ont retrouvé 7,9% d'élévations des transaminases au-delà de 2N et 8,8% de majoration des phosphatases alcalines au-delà de 1,5N (total : 147 patients). Parmi ces 147 atteintes hépatiques, 13 (soit 8,8%) étaient d'origine médicamenteuse. Sept 25 cas étaient asymptomatiques. Six cas ont été définis comme « graves ». En utilisant les données des registres d'hospitalisation, ils ont pu estimer l'incidence des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses à 6,6 pour 1000 patients hospitalisés.

Un travail identique a été conduit par Dugué et al. à partir des dosages de l'activité musculaire (créatine-phosphokinase : CPK). L'incidence calculée des altérations musculaires d'origine médicamenteuse a été estimée à 7,2 pour 10000 patients hospitalisés (et à 9,3 pour 10 000 patients consultants). Ce type d'étude permet aussi de préciser les médicaments imputés dans l'EI étudié : à côté des hypolipémiants (statines pour 46,4%, fibrates pour 14,3%), ils ont retrouvé également des antirétroviraux (14,3%), des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (10,7%), des immunosuppresseurs (7,1%) ou l'hydroxychloroquine (7,1%).

Le système de détection des EIs potentiels à partir des signaux générés par les données des laboratoires de biologie médicale est une méthode alternative en pharmacovigilance pour détecter certains EIs spécifiques qui ont un effet biologique comme l'agranulocytose, les hépatites médicamenteuses ou les EIs musculaires. Cette méthode est assez exhaustive, mais elle est difficilement intégrable dans la pratique de routine car elle est consommatrice de temps et d'énergie. Le travail le plus dur est de trouver la cause de l'anomalie biologique qui est dans la plupart des cas autre que le médicament. Cette méthode reste intéressante pour améliorer la notification de certains EIs « graves » ou pour répondre aux questions urgentes en pharmacovigilance ou en pharmaco-épidémiologie (comme l'évaluation réglementaire du rapport bénéfice/risque des médicaments suspects).

### **13-2-Détection et quantification de l'incidence des effets indésirables à partir des bases de données d'hospitalisation**

Dans plusieurs pays occidentaux, en milieu hospitalier, pour chaque séjour d'un patient hospitalisé, il est réalisé un résumé de sortie standardisé contenant des données administratives (nom, prénom, genre, date de naissance, date d'admission à l'hôpital et date de sortie) et des diagnostics [codés selon la Classification Internationale des Maladies (CIM)]. Ces données peuvent être exploitées pour identifier des EIs médicamenteux en sélectionnant des codes CIM correspondant. Puis, tous les résumés de sortie sélectionnés ainsi que les dossiers médicaux des patients correspondants peuvent être analysés afin de déterminer l'étiologie.

Molokhia et al (36) ont récemment utilisé cette méthode pour identifier les cas de Torsades de Pointe (TDP) médicamenteuses à partir de la base de données de PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) contenant des résumés de sortie de trois hôpitaux publics, d'une clinique privée et d'un service d'urgence cardiaque en France. Ils ont retenu 861 cas dont le résumé de sortie contenait les codes diagnostiques CIM-10 de « tachycardie ventriculaire », « fibrillation ventriculaire » et « mort subite cardiaque ». Quarante cas de TDP médicamenteuses ont été identifiés correspondant à une incidence approximative de 10,9 par million en France.

Malgré toutes ces pistes pour détecter et quantifier les EIs, il reste toujours des limites pour identifier leur prévalence réelle. Aucune source d'information n'est assez exhaustive et performante pour identifier tous les EIs. De nouvelles méthodes sont à développer pour que l'on devienne capable de mesurer correctement l'association entre l'exposition médicamenteuse et la survenue des EIs.

## **14- LES TECHNIQUES DE PHARMACOVIGILANCE**

### **14-1- Imputabilité**

#### **14-1-1-Définition :**

Le nom « imputabilité » correspond à l'adjectif « imputable » synonyme de : attribuable, incriminable, responsable. En terme scientifique, c'est la clinico-évaluation systématique du rapport causal (cause-effet) qui existe probablement entre l'administration d'un médicament et l'apparition d'un effet secondaire indésirable. L'imputabilité dépend de l'expérience et des connaissances des praticiens et relève du diagnostic médicale, et repose sur l'évaluation d'éléments chronologiques favorisant ou non la survenue d'effets indésirables pour un médicament quelconque. Elle peut contribuer à la qualité et à la pertinence des données enregistrées dans les bases de données de pharmacovigilance.

Pour qu'un événement constitue un cas de pharmacovigilance, l'information minimale le concernant doit réunir:

- Un notificateur.
- Un patient (avec son sexe, son âge ou la tranche d'âge qui lui correspond, ou encore ses initiales).
- Un médicament suspecté.
- Un effet qualifié d'indésirable.

Selon l'objectif voulu, il existe plusieurs méthodes et algorithmes d'imputabilité, chacune d'entre elles prend en compte des éléments similaires avec des pondérations différentes.

Sont considérés:

- la chronologie des évènements.
- l'élimination des autres causes.
- le résultat d'un éventuel examen spécifique et fiable (dont l'existence reste rare).
- la présence d'un facteur favorisant.
- la connaissance d'évènements antérieurement décrits, ou d'une propriété pharmacologique causant de tels évènements.

- les délais évocateurs d'un type de réaction particulier.
- l'amélioration de l'état du patient à l'arrêt du traitement ou une chute à sa poursuite, affirment le rapport causal. (37-38)

### 14-1-2-Difficultés :

Problématiques de l'affirmation de la causalité :

- Absence de spécificité des réactions déclenchées par les médicaments.
- Difficulté de prouver l'implication du médicament
- Difficulté d'affirmer par «oui» ou «non» la relation de cause à effet
- La relation entre la qualité de la notification et le score d'imputabilité obtenu
- Influence des données bibliographiques. (37-38)

### 14-1-3-Méthodes de calcul de l'imputabilité :

Dans la voie pratique, l'affirmation de la relation de cause-effet passe systématiquement par le recueil minutieux de certaines données auprès du praticien et/ou du patient.

On regroupe près de 34 méthodes de calcul de l'imputabilité médicamenteuse depuis 1976, mais jusqu'à présent, aucune méthode n'a été standardisée ni considérée comme reproductible, ainsi la variabilité inter et intra-individuelle d'évaluation de l'imputabilité peut être grande.

Les différentes méthodes d'imputabilité peuvent être divisées en trois catégories :

- 1- Les méthodes basées sur l'opinion d'un expert ou un jugement clinique;
- 2- Les méthodes probabilistes et bayésiennes;
- 3- Celles basées sur un algorithme, ou une méthode d'évaluation standardisée de l'imputabilité. (37-38)

Type de Méthodes	Description Approche	Avantages Inconvénients	Reproductibilité	Exemples de Méthodes
<b>Jugement d'experts</b>	Expert apporte son jugement Sur le cas observé	Approche Subjective Non standardisée	Non	Analyse classique du clinicien
<b>Probabilités</b>	Théorème de Bayes: probabilité conditionnelle (incidence maladie avec ou sans médicament + critères imputation)	Utilisation en routine impossible	Oui <b>Gold Standard</b>	Méthode Bayésienne
<b>Algorithmes</b>	Arbres de décision : appui sur des critères de jugement	Simplicité Standardisée  Utilisation en routine possible	dépend de la fiabilité et de la validité des Critères	Emanuelli Venulet Kramer Naranjo Française

Tableau 01 : Les différentes méthodes d'imputabilité.

Méthode	Type	Remarques	Cotation
Emanuelli	Questionnaire (8)	- 2 questions identiques - incomplet	1 : exclu 2 : douteux 3 : probable 4 : presque certain 5 : certain
Venulet	Questionnaire (27)	- Trop détaillé - Compliqué	1 : exclu 2 : douteux 3 : possible 4 : probable 5 : certain
Kramer	Algorithme Axial	- Trop compliqué	1 : douteux 2 : possible 3 : probable 4 : certain
Naranjo	Questionnaire (10)	- Incomplet - 2 Questions identiques	1 : douteux 2 : possible 3 : probable 4 : certain
Française	Tableau	- Didactique	1 : exclu 2 : douteux 3 : Plausible 4 : vraisemblable 5 : très vraisemblable
O.M.S.	Définition	- Incomplète	1 : Certain 2 : Probable 3 : Possible 4 : improbable 5 : inclassifié 6 : inclassifiable

Tableau 02 : Les types des différentes méthodes d'imputabilité.

#### 14-1-4-Méthodes d'imputabilité utilisées en routine :

Méthode	Pays	%
<b>O.M.S.</b>	Singapour Bulgarie Canada	<b>73.3</b>
	Argentine Chili Colombie	
	Suède Ukraine Turquie	
	Autriche Uruguay Brésil	
	Israël Croatie Islande	
	Iran Suisse Malaisie	
	Allemagne Cuba Sri Lanka	
	Tanzanie	
<b>O.M.S et Naranjo</b>	Serbie	<b>3.3</b>
<b>O.M.S et Karch Lasagna</b>	Nouvelle Zélande	<b>3.3</b>
<b>Naranjo</b>	Mexico	<b>3.3</b>
<b>Méthode Française</b>	Algérie Tunisie Maroc	<b>10</b>
<b>Karch Lasagna</b>	Espagne	<b>3.3</b>
<b>Aucune Méthode</b>	Irlande	<b>3.3</b>
<b>Total</b>	30	<b>100</b>

Tableau 03 : Méthodes d'imputabilité utilisées en routine.

Cependant aux USA: abandon des méthodes d'imputabilité au profit de l'enregistrement systématique de toutes les notifications d'effets indésirables « data mining » pour générer automatiquement des signaux (nouveau, gravité etc.)

### **14-1-5-Méthode d'imputabilité française :**

C'est la méthode officielle et d'utilisation obligatoire en France, élaborée en 1977 par J. Dangoumou, J.C. Evreux et J. Jouglard, réactualisée premièrement en 1985 par B. Bégaud, J.C. Evreux; J. Jouglard et Lagier, puis en 2011 par des pharmacovigilants des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPVs), de l'industrie pharmaceutique et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque et permet de réduire les distorsions d'interprétation par les utilisateurs et facilite les comparaisons internationales. Par convention, la méthode repose sur 7 critères repartis en deux groupes permettant de définir un score chronologique et un score sémiologique et doit être utilisée séparément pour chaque produit, sans tenir compte du degré d'imputabilité des produits associés.

- **L'imputabilité intrinsèque** : constituée par la chronologie et la recherche d'un facteur favorisant (la sémiologie)
- **L'imputabilité extrinsèque** : représentée par les connaissances bibliographiques. (39)

#### **14-1-5-1-Principe de la méthode d'imputabilité française :**

L'approche méthodologique d'élaboration de cet outil a retenu un certain nombre de principes :

- La définition des objectifs poursuivis : construire une méthode générale, applicable quel que soit le produit et quelle que soit la nature de la manifestation observée.
- La définition de l'attendu de la méthode : permettre de qualifier le degré de relation existant entre un produit suspecté et un effet indésirable observé.
- L'identification de critères pertinents concourant à retenir une relation de cause à effet.
- L'analyse de ces critères en regard des réponses attendues et des pondérations à leur accorder.
- La combinaison de ces critères sous la forme d'une table de décision.
- La validation de la méthode selon une double approche : - théorique, par le contrôle de la pertinence des réponses obtenues ; - expérimentale, par l'utilisation de la méthode en situations réelles.
- Possibilité d'avoir le même score d'imputabilité pour plusieurs médicaments
- L'apport simultanée de plusieurs médicaments n'affecte pas les scores respectifs de chaque molécule.

Comme pour toutes les méthodes d'imputabilité, sa mise en œuvre :

- N'est possible qu'après l'obtention d'un minimum d'informations ;
- Doit être indépendante pour chaque produit qui a été utilisé avant la survenue de l'effet indésirable ;
- Peut requérir une expertise médicale spécialisée, toujours conseillée devant une observation complexe, ou en cas de conséquences jugées comme graves pour la santé de l'utilisateur. (40)

#### **14-1-5-1-1- L'imputabilité intrinsèque :**

Ne faisant intervenir aucune donnée autre que celles issues de l'observation individuelle du patient et repose sur sept critères réparties en deux groupes :

##### **A • Critères chronologiques:**

- **Le délai** entre la ou les prises du produit et la survenue des symptômes, qui peut être :
  - "très suggestif", c'est à dire habituel par rapport à la symptomatologie rapportée, ex : choc anaphylactique après quelques minutes ;
  - "compatible", c'est à dire moins habituel par rapport à la symptomatologie rapportée ;

➤ ‘‘ incompatible’’, lorsque la manifestation clinique ou para-clinique a débuté avant l’utilisation du produit cosmétique ou lorsque le délai est trop bref par rapport à la genèse de la symptomatologie observée. En cas de délai incompatible, la responsabilité du produit cosmétique dans la survenue de l’effet indésirable est exclue.

- **L’évolution** de l’effet indésirable après arrêt du traitement (déchallenge), qui peut être :

➤ ‘‘Suggestif’’, qui signifie la régression de l’évènement a l’arrêt du traitement ;

➤ ‘‘non concluant’’, lorsqu’il n’est pas établie de relation entre la régression de l’évènement et l’arrêt du traitement (régression retardée par rapport à l’arrêt) ; ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ; ou recul insuffisant ; ou lésion irréversible ; ou médicament non arrêté ; ou survenue d’un décès ;

➤ ‘‘non suggestif’’, allant à l’encontre de rôle de médicament soit par : absence régression d’un évènement réversible (cytolyse hépatique non régressant après 30 jours) ou régression complète malgré la poursuite du traitement.

- **La réadministration ou la réexposition** au produit qui n’a jamais été volontaire.

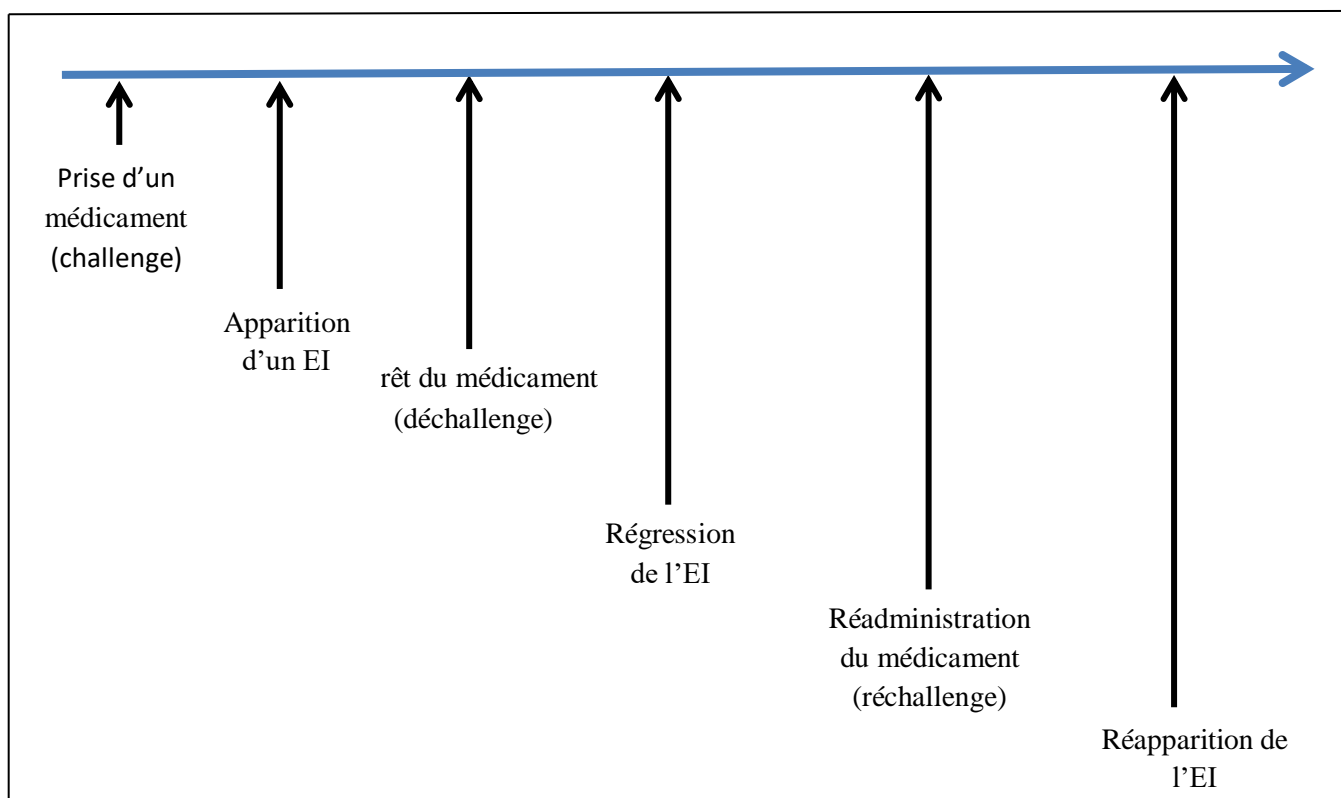


Figure 01 : Chronologie des évènements.

La combinaison de ces trois critères définit le score chronologique qui peut être : vraisemblable, plausible, douteux ou incompatible. (39-40)

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
Evolution de l'effet	Réadministration du médicament (R)						
	<b>R(+)</b>	<b>R(0)</b>	<b>R(-)</b>	<b>R(+)</b>	<b>R(0)</b>	<b>R(-)</b>	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Table 04 de décision combinant les critères chronologiques

Cette table se lit en fonction de la réadministration du médicament :

- **R(+)** : l'évènement récidive
- **R(0)** : non faite ou non évaluable
- **R(-)** : l'évènement ne récidive pas

Le critère chronologique peut alors prendre 4 valeurs de 0 à 3, correspondant à une chronologie :

- C3 : vraisemblable
- C2 : plausible
- C1 : douteuse
- C0 : paraissant exclure le rôle du médicament. (39)

#### **B • Critères sémiologiques :**

- **Existence d'examen de laboratoire ou d'explorations spécifiques et fiables** prouvant la cause médicamenteuse et renforçant la sémiologie (examens complémentaires pouvant être positifs, négatifs ou non existants) ;
- **Les facteurs favorisants** qui peuvent augmenter l'imputabilité d'un produit supposé fortement toxique ;
- **Existence d'une autre explication que celle liée à la prise d'un médicament** conduisant à envisager l'impact possible du terrain de patient, de son environnement et d'une possibilité de maladie sous-jacente ;
- **Autres explications possibles** (diagnostics différentiels : symptomatologie clinico-biologique évocatrice).

La combinaison de ces scores dans une table de décision permet de définir trois niveaux d'imputabilité : vraisemblable (S3), plausible (S2) ou douteux (S1). (39-40)

<b>Sémiologie</b> (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament ET/OU facteur favorisant bien validé			Autres éventualités sémiologiques		
Autre cause non médicamenteuse	<b>Examen complémentaire spécifique fiable (L)</b>					
	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>
Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Table 05 de décision des critères sémiologiques

Cette table décisionnelle conduit donc à 3 valeurs différentes des critères sémiologiques : vraisemblable (S3) ; plausible (S2) ; douteuse (S1). (39)

**C • Score d'imputabilité intrinsèque :**

Le croisement des scores chronologiques et sémiologiques obtenues à partir des tableaux précédents sert à établir le score d'imputabilité intrinsèque avec cinq valeurs possibles de 0 à 4 :

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Table 06 décisionnelle de l'imputabilité (10)

L'imputabilité peut alors prendre 5 valeurs différentes :

➤ **I4 « imputabilité intrinsèque très vraisemblable » :**

- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;
- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;
- et les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents (clairement définis) ou la réexposition au produit fini est positive.



➤ **I3 « imputabilité intrinsèque vraisemblable » :**

- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;
- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;
- il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent, ni réexposition ou encore les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.

Ou, - la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;
- les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents ou la réexposition au produit fini est positive.

Ou, - la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;
- les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents ou la réexposition au produit fini est positive.

➤ **I2 « imputabilité intrinsèque plausible » :**

- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;
- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;
- les examens complémentaires spécifiques pertinents ou la réexposition sont négatifs.

Ou, - la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;
- il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent, ni réexposition, ou encore les résultats de la réexposition ou des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.

Ou, - la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;
- il n'y a eu ni examen complémentaire pertinent, ni réexposition ou encore, les résultats de la réexposition ou des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.

Ou, - la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;
- les examens complémentaires spécifiques réalisés sont positifs et pertinents ou la réexposition au produit fini est positive.

➤ **I1 « imputabilité intrinsèque douteuse » :**

- la symptomatologie clinique est évocatrice de l'utilisation du produit ;
- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;
- les examens complémentaires spécifiques ou la réexposition au produit fini sont négatifs.

Ou, - la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est compatible ;
- les examens complémentaires spécifiques ou la réexposition au produit fini sont négatifs.

Ou, - la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;
- et il n'y a eu ni examen complémentaire spécifique pertinent, ni réexposition ou encore, les résultats de la réexposition ou les résultats des examens complémentaires spécifiques réalisés sont douteux.

Ou, - la symptomatologie clinique est peu ou pas évocatrice de l'utilisation du produit ;

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est peu compatible ou inconnu ;
- et les examens complémentaires spécifiques ou la réexposition au produit fini sont négatifs.

➤ **I0 « imputabilité intrinsèque exclue » :**

- le délai entre l'utilisation du produit et l'apparition des symptômes est incompatible.

Ou, - une autre étiologie a été démontrée, validée médicalement et documentée. (40-41-42)

**14-1-5-1-2- L'imputabilité extrinsèque (bibliographie) :**

La cotation bibliographique n'a aucune relation avec l'imputabilité intrinsèque, elle est indépendante. Cette étude s'exprime par la mesure du degré de nouveauté d'un effet indésirable noté dans la littérature (le Martindale, le Mayler's, le Vidal, la BNPV...etc.) en faisant plusieurs recherches dans une documentation scientífico-médicale fiable et étendue, nationale et internationale, c'est-à-dire, une comparaison entre cet effet indésirable observé et les données de la littérature par vérification s'il est connu ou inconnu, fréquent ou rare, causé par un tel médicament, associé à un produit médicamenteux ou non .

La description d'un effet indésirable dans la littérature ne signifie pas forcément que pour le cas actuel il s'agit d'un EI, tandis que l'absence de son description n'affirme pas qu'il ne soit pas un EI.

**•Score d'imputabilité extrinsèque :**

- **B3** « effet notoire » : bien décrit dans la documentation de référence (Martindale et Vidal)
- **B2** « effet non notoire dans la documentation usuelle » : publié une ou deux fois avec une sémiologie relativement différente ou bien avec un médicament voisin ; ou les données sont actuellement en expérience seulement.
- **B1** « effet non décrit conformément aux définitions de B3 et B2 »
- **B0** « effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive » : n'a jamais été publié dans la littérature. (39)

**14-1-5-2-Réactualisation de la méthode française d'imputabilité :**

Dans le but d'une évaluation plus harmonieuse et plus pertinente du rôle du médicament, une première réactualisation en 1985 suivie par une seconde en 2011 ont été faites. Et celles-ci sont les résultats des efforts déployés par des pharmacovigilants du réseau Français des CRPVs, de l'industrie pharmaceutique et de l'ANSM.

Cette opération était la conséquence des limites d'utilisation de cette méthode et surtout dans l'interprétation qui ont dirigées la Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI) à suggérer :

- Une imputabilité intrinsèque plus discriminante par :
  - Précisions et modifications de cotation de certains critères des scores chronologiques et sémiologique ;
  - Clarification des cas particuliers (syndromes de sevrage et interactions) ;
  - Score d'imputabilité intrinsèque plus élargi : 7 niveaux au lieu de 5.
- Concernant l'imputabilité extrinsèque :
  - Nouvelle cotation du score bibliographique pour distinguer le caractère attendu ou non d'un effet indésirable ;
  - Ajout d'un score d'informativité pour chaque médicament ;
  - Une formulation plus précise que l'ancien modèle. (43-44)

#### 14-1-5-2-1-Nouveaux apports de cette réactualisation :

- L'évolution et la réversibilité de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament ou à la modification de sa posologie nécessitent un recul temporaire adéquat par l'établissement de différentes modalités évolutives de l'effet pour que ce critère soit plus lisible et mieux applicable.
- Pour le couple effet indésirable-médicament, la notion de facteur favorisant, la précision de la réponse à un examen complémentaire spécifique et fiable ou la réponse à un antidote (en fonction de sa sensibilité) ainsi que la présence d'une autre cause non médicamenteuse à cet effet permettent de mieux préciser le niveau sémiologique par rapport à la méthode de 1985.
- La précision des cas particuliers (syndromes de sevrage et interactions médicamenteuses). (44)

#### A/- Score d'informativité : NI

On constatant que le niveau d'information des données disponibles a posé un problème dans l'exploitation et la détermination du score finale d'imputabilité, la CRI a ajouté un score d'informativité contextuel, évolutif dans le temps et indépendant du score d'imputabilité.

Pour chaque couple EI-médicament, le niveau d'informativité est classé en trois catégories N0, N1 et N2 en fonction des informations disponibles définies telles que :

- A : délai de survenue de l'EI par rapport au période d'exposition au médicament.
- B : notion de poursuite ou d'arrêt du médicament ou de modification de posologie.

- N0 : ni A ni B ne seront renseignés
- N1 : verrait soit A soit B renseigné
- N2 : A et B seraient renseignés à la fois. (44)

#### B/- Imputabilité intrinsèque :

La réactualisation a proposé que l'imputabilité intrinsèque soit plus discriminante par une définition plus précise de ses critères et une meilleure séparation des différentes situations conduisant à un score affiné.

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	Suggestive			Compatible			Incompatible
Evolution de l'effet	Réadministration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Table 07 de décision des critères chronologiques (15)

- **C3** : vraisemblable ; **C2** : plausible ; **C1** : douteuse ; **C0** : paraissant exclure le rôle du médicament.

<b>Sémiologie</b> (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé	Evocatrice du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé	Ni évocatrice du rôle de ce médicament Ni facteur favorisant bien validé						
Autre cause non médicamenteuse	<b>Examen complémentaire spécifique (L)</b>								
	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>
Absente après un bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée ou bilan incomplet	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Table 08 de décision des critères sémiologiques (15)

- **S3** : vraisemblable ; **S2** : plausible ; **S1** : douteuse ; **S0** : paraissant exclure le rôle du médicament.

Ce nouveau score d'imputabilité intrinsèque élargie, d'I0 à I6 s'exprimant d'une façon graduée sans dénomination pour éviter toute confusion avec les autres méthodes utilisant les mêmes appellations (adjectifs). (44)

<b>Combinaison des scores chronologiques et sémiologiques</b>	<b>Score d'imputabilité</b>
<b>C0 ou S0</b>	<b>I0</b>
<b>C1S1</b>	<b>I1</b>
<b>C1S2 ou C2S1</b>	<b>I2</b>
<b>C2S2</b>	<b>I3</b>
<b>C1S3 ou C3S1</b>	<b>I4</b>
<b>C2S3 ou C3S2</b>	<b>I5</b>
<b>C3S3</b>	<b>I6</b>

Tableau 09 : Score d'imputabilité intrinsèque (15)

### C/- Imputabilité extrinsèque :

Afin de mieux différencier le caractère attendu ou non d'un effet indésirable que l'ancienne version, une nouvelle cotation du score bibliographique a été faite, avec suppression du critère B0 et l'introduction du B4 et la nouvelle classification est rendue comme suit :

- **B4** : L'effet est attendu, c'est un effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- **B3** : L'effet est référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de références (Martindale, Meyler's side effect of drugs...) et/ou des bases de données comme Embase ou Medline.
- **B2**: L'effet a été publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données, avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales.
- **B1**: L'effet n'a pas été publié conformément aux définitions de B3 ou B2.
- Le niveau **B0**, qui correspond à une analyse bibliographique exhaustive négative a été supprimé devant l'impossibilité pratique d'accéder à toutes les sources de documentation permettant d'aboutir à cette cotation. (44)

L'imputabilité constitue un élément clé dans la réalisation d'une démarche homogène et rigoureuse dans l'évaluation de la force du lien existant entre un produit de santé et la survenue d'un effet indésirable. Cet outil d'évaluation ne doit pas être considéré comme définitif en soi et devra faire l'objet d'une actualisation sur la base de l'expérience acquise en plus de son addition à l'expertise clinique et à la connaissance des produits concernés, qui restent indispensables. (40-41-42)

## 15- LES OUTILS DE LA PHARMACOVIGILANCE

Plusieurs types de fiches sont utilisés pour la déclaration des effets indésirables selon le type et la forme du produit en cause et le type de réactions à déclarer. (**Annexes de I à IX**)

# **CHAPITRE II :**

## **COVID-19**

## 1-SARS-CoV-2/COVID-19 – POINT SUR LES CONNAISSANCES : (45)

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus. Il a été identifié pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019.

Plusieurs coronavirus sont déjà connus pour être capables d'infecter les humains : trois coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes), le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (*Middle East Respiratory Syndrome*). Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'Homme. Il est responsable de la maladie Covid-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019).

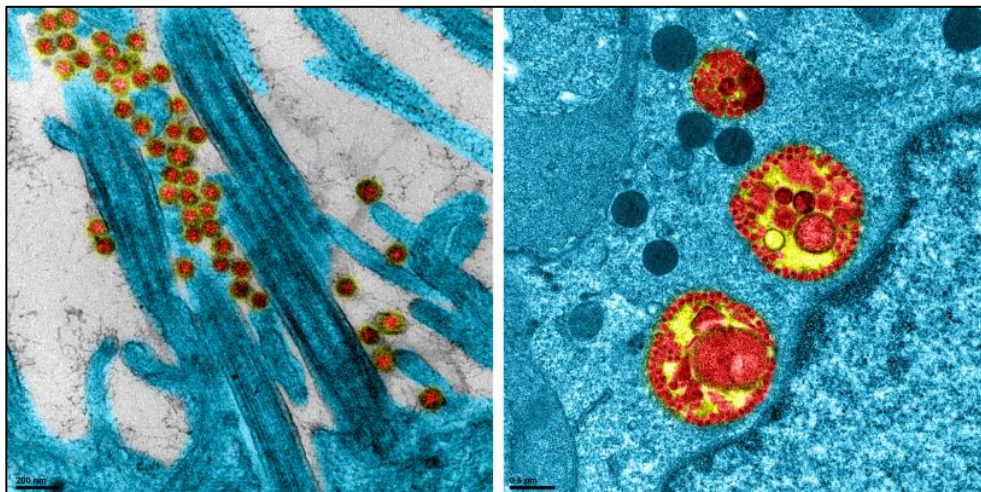


Figure 02 : À gauche : des virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission. À droite : une cellule infectée par le virus.

SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé, dont le génome (30 kilobases) code pour 15 gènes dont 4 correspondant à des protéines de structure : une protéine de surface (protéine *Spike* ou S), une protéine de membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de nucléocapside (N).

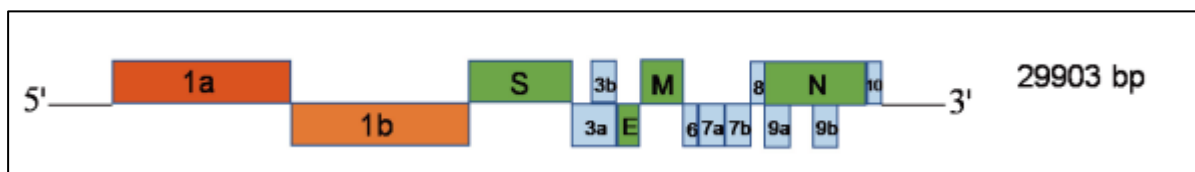


Figure 03 : Le génome du SRAS-CoV-2

Ce génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% d'homologie avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96% d'homologie).

## 2-QUELLE EST SON ORIGINE ?

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas totalement élucidée. Particulièrement fréquents chez certains animaux, les coronavirus ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'Homme. Il existe cependant des exceptions, comme le SARS-CoV qui a été accidentellement transmis à l'Homme via la consommation de civettes masquées et le MERS-CoV via les dromadaires.

Le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche des virus infectant les chauves-souris que du MERS-CoV ou du SARS-CoV. Mais, jusqu'à présent, aucune transmission virale directe n'a été décrite entre cette espèce et l'humain. C'est pourquoi les chercheurs estiment probable que la transmission à l'Homme a eu lieu par le biais d'une espèce hôte intermédiaire. Le pangolin a été initialement identifié comme porteur d'un coronavirus proche du SARS-CoV-2, toutefois plusieurs éléments laissent douter de cette possibilité, notamment parce que les séquences génétiques du virus responsable de l'épidémie actuelle et celles du coronavirus qui infecte le pangolin conservent des différences significatives.

### Restent deux hypothèses :

- Le virus aurait été transmis de la chauve-souris à l'Homme via une espèce animale non encore identifiée ;
- Le virus aurait circulé depuis plusieurs années chez l'Homme, à bas bruit, jusqu'à ce qu'une mutation récente l'ait rendu plus virulent et pathogène.

Aucune donnée ne va dans le sens d'un échappement accidentel du virus depuis un laboratoire.

## 3-COMMENT CE VIRUS SE TRANSMET-IL ?

Le SARS-CoV-2 se transmet depuis une personne infectée vers une personne non infectée par deux voies principales :

- le contact direct avec la personne infectée ou une surface qu'elle a contaminée ;
- la transmission aérienne (ou aéroportée) du virus via des gouttelettes ou un aérosol émis par la personne infectée.

Des gouttelettes (1  $\mu\text{m}$  à 1 mm) sont émises par notre bouche et notre nez lorsque nous parlons, crions, chantons, toussons ou éternuons. Les aérosols correspondent quant à eux à des suspensions de particules plus petites (quelques nanomètres à 100  $\mu\text{m}$ ), à l'image de la vapeur produite par notre respiration par temps froid. Il existe en réalité un continuum entre gouttelettes et aérosol qui, dans la pratique, rend artificielle la distinction entre ces deux modes de vectorisation du virus.

Concrètement, en l'absence de masque, une personne infectée émet des gouttelettes chargées de virus, dont les plus grosses se déposent par gravité sur les surfaces à proximité immédiate. Une personne saine peut alors s'infecter en touchant la zone contaminée avec les mains puis en les portant à sa bouche, son nez ou ses yeux. Le virus peut persister plusieurs heures sur une surface inerte contaminée. La durée de sa persistance varie selon la nature de la surface, les conditions de température, d'humidité et de luminosité environnantes.

Mais ce n'est pas tout : plus le diamètre des gouttelettes émises par la personne infectée est faible, plus ces gouttelettes peuvent être entraînées à distance par l'air ambiant, et y rester en suspension. Le virus peut ainsi s'accumuler dans l'air intérieur d'un local mal ventilé et conduire à sa transmission aéroportée.



Le virus est rarement présent dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, les urines ou les selles. En réalité, cette situation concernerait essentiellement des personnes qui ont développé une forme grave de la maladie. Quoiqu'il en soit, aucun cas de transmission par ces différentes voies n'a été rapporté. Par ailleurs, les cas de transmission intra-utérine (au cours d'une grossesse, voir plus loin) sont exceptionnels et le virus n'a pas été identifié dans le lait maternel.

Modalités du contact	Faible densité de personnes			Forte densité de personnes		
	En extérieur bien ventilé	En intérieur bien ventilé	Mal ventilé	En extérieur bien ventilé	En intérieur bien ventilé	Mal ventilé
Contact bref avec un masque						
Se taire	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange
Parler	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange
Crier	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange	Rouge
Contact prolongé avec un masque						
Se taire	Vert	Vert	Orange	Vert	Orange	Rouge
Parler	Vert	Vert*	Orange	Orange*	Orange	Rouge
Crier	Vert	Orange	Rouge	Orange	Rouge	Rouge
Contact bref sans masque						
Se taire	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange	Rouge
Parler	Vert	Orange	Orange	Orange	Orange	Rouge
Crier	Orange	Orange	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge
Contact prolongé sans masque						
Se taire	Vert	Orange	Rouge	Orange	Rouge	Rouge
Parler	Orange	Orange	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge
Crier	Orange	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge

\*]: niveau de risque incertain, dépend des définitions quantitatives de la distanciation, de la densité et de la durée de contact.

Source: Jones et coll, 2020 (BMJ)

Figure 04 : Risque de transmission du SARS-CoV-2 par des personnes asymptomatiques dans différentes situations. (En vert : risque faible. En orange : risque modéré. En rouge : risque fort.)

#### 4-QUAND EST-ON CONTAGIEUX ?

Il se déroule en moyenne 5 à 8 jours entre l'infection par le virus et la possibilité de le transmettre à un tiers, que l'on développe des symptômes ou non. Le risque de transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes (lorsqu'on en a), mais il débute en moyenne 2 à 3 jours avant. Ce risque diminue ensuite progressivement à partir du 7<sup>e</sup> jour suivant l'apparition des symptômes. Il devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14 jours. Attention, ces durées ne sont que des moyennes et peuvent varier selon la lignée du virus considéré : globalement, plus les symptômes sont sévères et persistent, plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge.

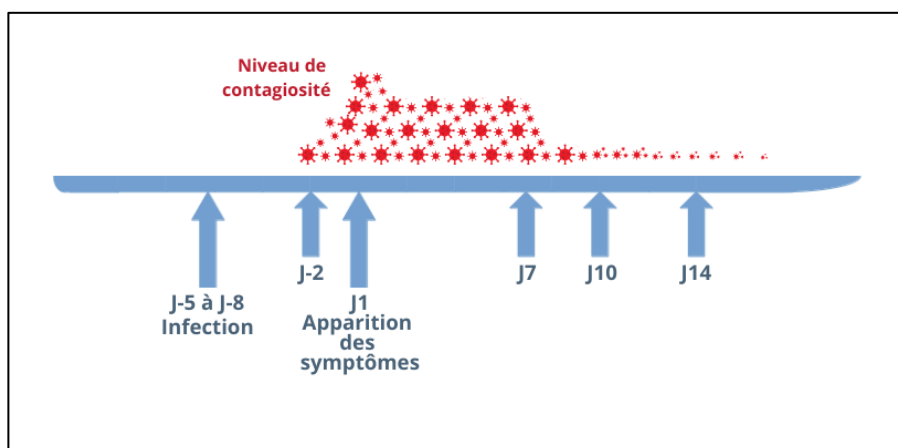


Figure 05 : Niveau de contagiosité du virus SARS-CoV-2.

Et les enfants ? Au regard de l'épidémiologie en France ou dans d'autres pays, ils semblent jouer un rôle limité (notamment lorsqu'ils ont moins de 10 ans), mais non nul, dans la transmission de SARS-CoV-2. On estime probable que les enfants aient en outre moins de risque d'être infectés que les adultes lorsqu'ils sont en contact avec une personne contagieuse.

## 5-COMMENT L'INFECTION PAR LE VIRUS SE DEROULE-T-ELLE ?

Le virus pénètre dans l'organisme via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche. Une partie de sa protéine de surface (la région RBD de la protéine S) se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires. Une autre protéine cellulaire (TMPRSS2) permet ensuite au virus de pénétrer dans la cellule. Une fois à l'intérieur, il utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier. De nouveaux virions se forment et vont infecter de nouvelles cellules.

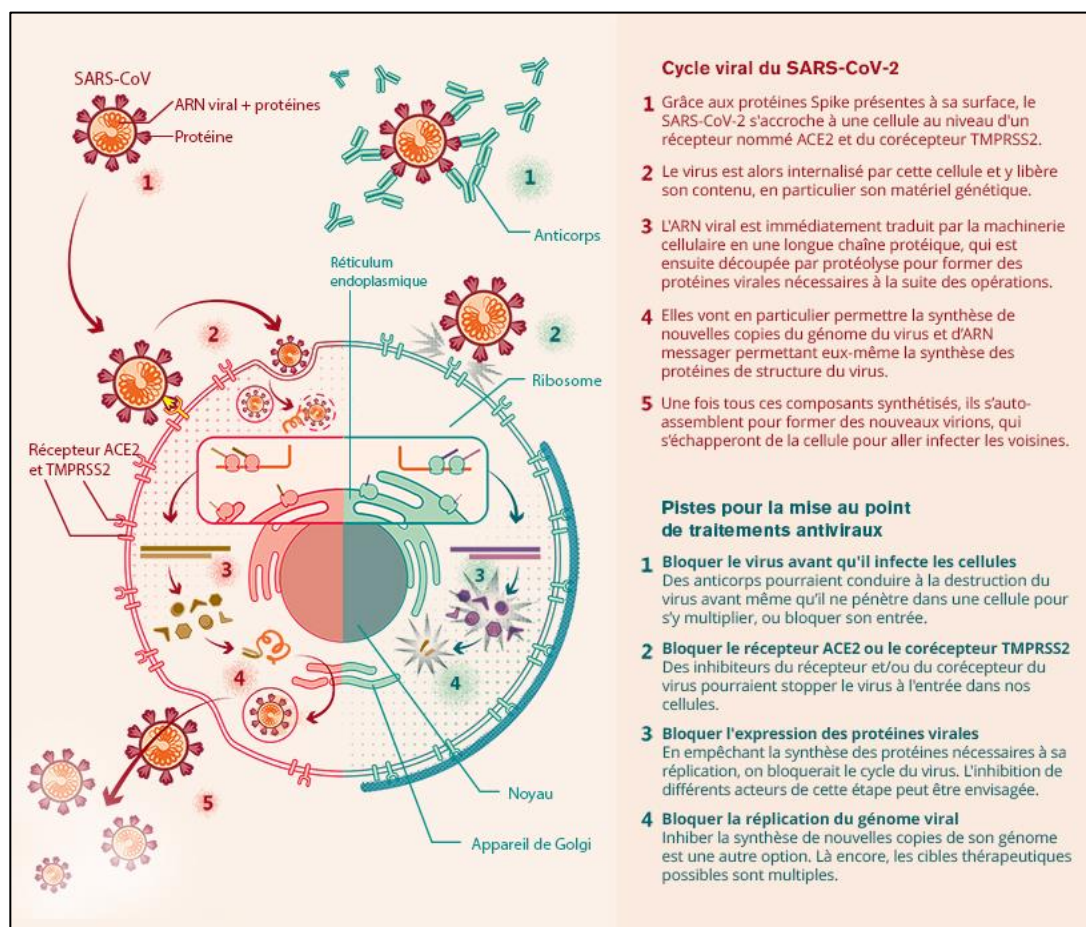


Figure 06 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques

Ainsi, l'affinité de la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2 détermine le niveau de la réplication virale et la sévérité de la maladie. Bloquer expérimentalement le récepteur ACE2 ou TMPRSS2 permet d'empêcher le virus de pénétrer dans les cellules et se répliquer.

Le récepteur ACE2 est présent à la surface d'autres cellules que celles du tissu respiratoire, comme au niveau du système digestif, du cœur ou des vaisseaux sanguins... Ceci explique vraisemblablement l'existence de symptômes extra-pulmonaires. Mais le mécanisme par lequel les récepteurs ACE2 sont activés au niveau de ces organes reste à déterminer.

## **6- COMMENT NOTRE ORGANISME REAGIT-IL A CETTE INFECTION ?**

L'infection déclenche rapidement la production de molécules impliquées dans l'inflammation, un moyen naturel de lutte contre les infections : des cytokines (IL-6, IL-8, IL-10...) et d'autres médiateurs (TNF-alpha). Ces molécules exercent une action antivirale locale et attirent des cellules immunitaires capables d'éliminer les cellules infectées (monocytes, macrophages, lymphocytes T).

Si cette réponse initiale est inefficace, la production des cytokines devient anormale et engendre un phénomène hyper inflammatoire : cet évènement, appelé orage cytokinique, survient souvent autour du 8<sup>ème</sup> jour suivant le début des symptômes. Il induit une réponse immunitaire incontrôlée dont les conséquences peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposer une admission en réanimation.

## **7-QUE SAIT-ON DE LA COVID-19 ?**

### **7-1-Covid-19 et Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone**

La pandémie de COVID-19 est une menace émergente pour la santé publique mondiale. Bien que notre compréhension actuelle de la pathogenèse du COVID-19 soit limitée, une meilleure compréhension nous aidera à développer des stratégies de traitement et de prévention efficaces pour le COVID-19. Une cible thérapeutique potentielle est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). L'ACE2 catalyse principalement la conversion de l'angiotensine I (Ang I) en une angiotensine nanopeptide ou la conversion de l'angiotensine II (Ang II) en angiotensine 1-7 (Ang 1-7) et a des effets directs sur la fonction cardiaque et de multiples organes via régulation du système rénine-angiotensine (SRA). Important pour COVID-19, l'ACE2 est postulé pour servir de récepteur d'entrée majeur pour le SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines, comme il le fait pour le SRAS-CoV. De nombreuses personnes infectées développent COVID-19 avec fièvre, toux, et un essoufflement pouvant évoluer vers une pneumonie. La progression de la maladie favorise l'activation des cellules immunitaires, des plaquettes et des voies de coagulation qui peuvent entraîner une défaillance de plusieurs organes et la mort. L'ACE2 est exprimée par les cellules épithéliales des poumons à un niveau élevé, une cible majeure de la maladie, comme on le voit dans le tissu pulmonaire post-mortem des patients décédés avec COVID-19, qui révèle des lésions alvéolaires diffuses avec des exsudats fibromyxoides cellulaires bilatéralement. Comparativement, l'ACE2 est exprimé à un faible niveau par les cellules endothéliales vasculaires du cœur et des reins, mais peut également être ciblé par le virus dans les cas graves de COVID-19. Fait intéressant, l'infection par le SRAS-CoV-2 régule à la baisse l'expression de l'ACE2, qui peut également jouer un rôle pathogène critique dans COVID-19. Surtout, le ciblage de l'axe ACE2/Ang 1-7 et le blocage de l'interaction ACE2 avec la protéine S du SRAS-CoV-2 pour réduire l'infection par le SRAS-CoV-2 deviennent un potentiel thérapeutique très attrayant pour le traitement et la prévention du COVID-19.

### **7-2-Quels sont les symptômes de la maladie ?**

La façon dont se manifeste la Covid-19 est très hétérogène et une part non négligeable des personnes qui sont infectées ne développent pas de symptômes. Il est difficile d'évaluer exactement cette proportion, puisque, par définition, aucun signe clinique ne permet de les identifier. Néanmoins, la littérature internationale suggère qu'ils représentent entre 20 et 50% des patients infectés.

Chez les autres, la nature et la sévérité des symptômes est variable. Les manifestations les plus fréquemment citées par les patients, quel que soit leur âge, sont les signes classiques d'infection respiratoire : fièvre et toux. L'infection peut aussi provoquer une accumulation de liquide dans les bronchioles et engendrer une gêne respiratoire (dyspnée).

D'autres symptômes peuvent accompagner ou remplacer ces symptômes, de façon moins systématique : douleurs musculaire (myalgies), maux de tête (céphalées), maux de gorge, congestion nasale, nausées, vomissements, diarrhées... La survenue brutale d'une perte de goût (agueusie) ou d'odorat (anosmie) en l'absence de rhinite peut aussi être un signe de Covid-19.

Sur le plan dermatologique, certaines personnes développent un érythème (rougeur) ou une éruption, et plus rarement des engelures notamment au niveau des orteils. Des études, confortées par les données de la littérature, suggèrent que ces dernières pourraient découler d'une immunité innée très efficace contre le SARS-CoV-2.

Enfin, en particulier chez les personnes âgées et lorsque aucune autre cause n'est identifiable, certains signes apparus brutalement peuvent être des signes atypiques de la maladie, comme des malaises, des chutes à répétition ou un état confusionnel.

### **7-3-Comment la maladie évolue-t-elle ?**

Dans 80% des cas environ, les symptômes restent légers ou modérés et disparaissent après 5 à 14 jours. Chez certains, la gêne respiratoire liée à l'accumulation de liquide dans les bronchioles peut conduire à un manque d'oxygénation du sang et nécessiter une hospitalisation.

La plupart des formes graves se développent dans la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes, lorsqu'un syndrome hyper inflammatoire survient dans la continuité de l'accumulation de liquide dans les voies respiratoires. Celui-ci peut conduire à une insuffisance respiratoire, voir à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) imposant l'admission en réanimation.

D'autres complications potentiellement graves peuvent aussi apparaître, comme une insuffisance rénale, des troubles du rythme cardiaque, des événements thromboemboliques (formation de caillots dans la circulation sanguine), des surinfections bactériennes ou une septicémie.

### **7-4-La maladie laisse-elle des séquelles ?**

La connaissance des séquelles de la maladie à long terme s'acquiert au fur et à mesure du suivi des premières cohortes de patients. Les données disponibles indiquent d'ores et déjà la persistance de divers symptômes chez certains patients, pendant plusieurs semaines à plusieurs mois après la guérison apparente de l'infection. Une fatigue importante, des symptômes cardiopulmonaires (gênes respiratoires, douleurs et/ou oppression thoracique, toux, tachycardie), des troubles neurologiques (maux de tête, troubles sensoriels, troubles cognitifs) ou encore des douleurs musculaires et articulaires, des symptômes digestifs et cutanés, sont rapportés par un nombre significatif de patients. On parle de "**Covid long**".

Une étude qui se fonde sur le suivi de patients hospitalisés suite à une infection par le SARS-CoV-2 (cohorte French Covid) montre qu'un quart d'entre eux présente encore trois symptômes ou plus six mois après l'infection et que 60% sont toujours affectés par au moins un symptôme. Mais ce phénomène concerne aussi des personnes qui ont développé des formes peu sévères de Covid-19. Les mécanismes à l'origine de cette persistance des symptômes restent à éclaircir.

Par ailleurs, la maladie a un impact sur la santé mentale, avec un risque de développer une anxiété ou une dépression. Certaines études évoquent aussi des troubles du stress post-traumatique parmi les patients qui ont été admis en réanimation.

### **7-5- Qui sont les personnes à risque de développer une forme grave de la maladie ?**

L'analyse des données épidémiologiques montre que l'âge (plus de 65 ans) et le sexe (masculin) favorisent le développement d'une forme grave de la maladie. Elle montre aussi que les personnes souffrant de certaines pathologies ont plus de risque de développer une forme grave de Covid-19 que les autres. Il s'agit principalement de :

- diabète (de type 1 et de type 2), avec un risque associé qui pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ;
- obésité (IMC supérieure à 30 kg/m<sup>2</sup>), avec un risque qui augmente en même que l'indice de masse corporelle et qui pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ;
- cancers, en particulier lorsqu'ils sont récents et/ou en progression et/ou en cours de traitement par chimiothérapie, avec un risque encore supérieur en cas de cancer hématologique
- maladies respiratoires (BPCO et insuffisance respiratoire)
- maladies cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral...)
- maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose ;
- troubles psychiatriques et démence.

En raison d'un risque présumé, les recommandations incluent également cette liste : immunodépression (liée à un médicament, à un cancer, au VIH...), syndrome drépanocytaire majeur et grossesse (3<sup>ème</sup> trimestre).

Pour les personnes concernées par ces dernières situations, le risque est extrapolé à partir des connaissances sur des maladies virales respiratoires mieux connues, comme la grippe, le SARS-CoV ou le MERS-CoV, mais les données épidémiologiques ne permettent pas de le confirmer avec certitude à ce jour.

En France, les plus de 65 ans représentent trois quarts des personnes diagnostiquées qui nécessitent une hospitalisation et la moitié de celles qui nécessitent une réanimation. Les 45-64 ans comptent pour un peu moins de 20% des hospitalisations.

Par ailleurs, les hommes sont 2 à 3 fois plus nombreux que les femmes à présenter une forme de la maladie qui nécessite une admission en réanimation.

### **7-6- Qui décède de la Covid-19 ?**

L'âge des patients est un facteur de risque de décès déterminant. Comparativement au risque observé chez les moins de 50 ans, le risque de mourir de la Covid-19 est multiplié par :

- 3 chez les 50 à 64 ans,
- 7 chez les 65-74 ans,
- 10 chez les 75-80 ans,
- 16 au-delà de 80 ans. (source : HAS, mars 2021)

### **7-7- Comment la maladie se présente-t-elle chez les enfants ?**

Les moins de 18 ans représentent moins de 10% de l'ensemble des cas diagnostiqués. Chez les enfants en bonne santé, l'infection par le SARS-CoV-2 est asymptomatique ou provoque des formes modérées de la maladie. Les troubles digestifs sont plus souvent retrouvés que chez les adultes, parfois même sans autre symptôme associé.

Les formes graves sont plus rares et leur pronostic est meilleur que chez les adultes. Comme chez ces derniers, elles surviennent plus fréquemment en cas de maladies préexistantes : les enfants qui ont une maladie respiratoire chronique (asthme sévère), une cardiopathie congénitale, une maladie neurologique (épilepsie) ou un cancer ont un risque d'admission en réanimation lié à la Covid-19 trois fois plus élevé que les autres enfants. Cependant, le risque absolu de forme grave reste faible. Il est comparable à celui rapporté en cas d'infection par d'autres virus respiratoires.

Par ailleurs, des cas de complications ressemblant à celles de la maladie de Kawasaki ou du syndrome du choc septique ont été observés chez des enfants, dans différents pays. Il s'agit de syndromes inflammatoires affectant tout l'organisme (syndromes inflammatoires multi-systémiques), dans lesquels l'état général de l'enfant est dégradé, à risque de complications cardiaques ou respiratoires. La fréquence de ces cas est néanmoins faible et le risque de décès associé est inférieur à 2%.

### **7-8-Comment la maladie se présente-t-elle chez les femmes enceintes ?**

Au troisième trimestre de grossesse, les femmes enceintes sont considérées comme des personnes à risque présumé de développer une forme sévère de Covid-19, comme c'est le cas pour d'autres pneumonies infectieuses. Ce risque est lié aux bouleversements physiologiques associés à la grossesse. Pour autant, la grande majorité de ces femmes présentent des symptômes habituels et non sévères de l'infection à SARS-CoV-2, principalement de la fièvre, une toux et/ou une dyspnée, avec une évolution clinique normale.

Concernant l'enfant à naître, quelques études laissent penser qu'il existe un sur-risque de prématurité, de retards de croissance intra-utérins ou de décès néonataux. Si l'infection par SARS-CoV-2 peut être favorisante, des facteurs propres à la mère ou au déroulement de la grossesse pourraient aussi intervenir. Les études disponibles sur le sujet étant encore parcellaires, il convient d'être prudent et d'assurer un bon suivi de la grossesse. L'impact potentiel du virus plus tôt dans la grossesse a également été peu étudié à ce jour.

Jusqu'à présent, la transmission du virus in utero à l'enfant en gestation n'a été rapportée et confirmée que pour deux femmes enceintes, selon les données de la littérature internationale. La communauté scientifique reste prudente, estimant que si cette voie de transmission est possible, elle est très rare. En pratique, on assiste plus souvent à la transmission du virus dans les toutes premières heures suivant la naissance, par contact direct de la mère infectée avec son nouveau-né. L'évolution de la maladie chez le nouveau-né est sans gravité dans la grande majorité des cas.

### **7-9-Peut-on acquérir une immunité contre la maladie ?**

Il est établi que l'infection par le SARS-CoV-2 induit une réponse immunitaire. La plupart des personnes infectées produisent des anticorps (immunoglobulines ou Ig) dirigés contre une protéine présente en surface du virus, la protéine S (*Spike*). La production des Ig de type M (IgM) et de type G (IgG) débute après la première semaine et atteint un pic entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaine suivant l'infection. Ensuite, le taux de ces AC semble décroître avec le temps, mais il n'est pas encore possible de préciser combien de temps leur présence persiste.

Néanmoins, il est difficile de savoir si le fait d'avoir été infecté par le virus implique que l'on est immunisé : si ces anticorps sont bien développés, ils ne sont pas forcément neutralisants, c'est-à-dire capables de bloquer le virus pour empêcher le développement de la maladie. Ainsi, la présence d'anticorps témoigne avant tout du fait que l'organisme a été en contact avec le virus, sans que l'on soit certain qu'elle offre une protection contre une nouvelle infection.

Par ailleurs, même en présence d'anticorps neutralisants, il est difficile de dire combien de temps l'immunité procurée persistera. Si elle ne dure que quelques mois, il est possible d'être réinfecté au-delà de ce délai.

De rares cas de réinfection ont été rapportés à travers le monde : ils pourraient être dus à un défaut de réponse immunitaire. Ces réinfections pourraient aussi s'expliquer par le fait que les personnes qui ont eu une forme atténuée ou asymptomatique de Covid-19 semblent développer moins d'anticorps que celles qui ont présenté des symptômes importants. Les études se poursuivent à ce sujet.

## **8-LES TESTS : COMMENT S'Y RETROUVER ?**

Il existe trois grands types de tests : les tests virologiques et les tests antigéniques, qui recherchent la présence du virus dans l'organisme à un instant donné, et les tests sérologiques, qui détectent les anticorps produits par l'organisme suite à l'infection par le SARS-CoV-2. Les premiers permettent d'établir si on est porteur du virus au moment du test, tandis que les seconds permettent de savoir si on a déjà été infecté par le virus, qu'on ait présenté des symptômes ou non.

### **8-1-Les tests virologiques**

Ils détectent le matériel génétique du virus grâce à une méthode qui permet d'amplifier des fragments du génome viral présent dans un prélèvement (RT-PCR).

Il existe deux types de tests virologiques :

- ceux réalisés à partir d'un prélèvement nasopharyngé de cellules de la muqueuse respiratoire ;
- ceux, plus récents, réalisés à partir d'un prélèvement salivaire.

Les premiers sont plus sensibles que les seconds et, de ce fait, les tests sur prélèvement nasopharyngé restent la méthode de référence.

En moyenne, le virus est détectable dans les prélèvements nasopharyngés 2 ou 3 jours avant l'apparition des symptômes et 7 à 10 jours après environ. Il est donc peu utile de réaliser un test passé ce délai. Par ailleurs, certaines personnes conservent des traces de matériel génétique du virus au niveau de l'épithélium respiratoire une fois la maladie terminée. Il est donc possible qu'un test soit positif une à deux semaines suivant la fin des symptômes, alors que l'individu n'est plus contagieux.

Les tests sur prélèvement salivaire peuvent être indiqués lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible. Ils sont également intéressants dans le cadre d'un dépistage répété et ciblé à large échelle, par exemple dans les établissements d'enseignement, de santé ou dans les Ehpad.

### **8-2-Les tests antigéniques**

Ils détectent une des protéines du virus (généralement la protéine de nucléocapside N) dans un prélèvement nasopharyngé ou nasal, simplement mélangé à un réactif. La mise en œuvre du test est semblable à celle des tests de grossesse : quelques gouttes du mélange sont déposées sur une bandelette qui change de couleur en fonction de la présence ou de l'absence du virus dans le prélèvement. Le résultat est connu en moins d'une heure.

Le principal avantage de ces tests est d'être plus simple et rapide à conduire que les tests virologiques de référence. Ils sont cependant moins sensibles et une confirmation du résultat par RT-PCR peut être nécessaire. Ces tests peuvent désormais être réalisés à la maison, à partir d'un auto-prélèvement nasal. Ces autotests s'adressent principalement à des personnes asymptomatiques de plus de 15 ans, dans le cadre d'une utilisation "restreinte à la sphère privée", en particulier avant une rencontre familiale ou amicale.



Toutefois, en l'absence de symptôme, la sensibilité de cette méthode n'est que de l'ordre de 50 à 60% : un autotest négatif ne doit donc pas conduire à s'affranchir des gestes barrières.

### 8-3-Les tests sérologiques

Ils détectent des anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2, à partir d'un échantillon de sang. Ces tests sont réalisés en laboratoire. Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont disponibles en pharmacie de ville : ils reposent sur le même principe, sont plus faciles à réaliser, mais moins sensibles. Leur résultat nécessite une confirmation par un test sérologique en laboratoire. Lorsqu'un test sérologique est positif, la présence d'anticorps indique qu'on a été infecté par le SARS-CoV-2, mais cela ne permet pas de savoir si on est contagieux, ni si les anticorps détectés nous confèrent une immunité contre une nouvelle infection.

## 9-COMMENT PREVENIR ET TRAITER LA COVID-19 ?

### 9-1-Quelles sont les mesures actuelles de prévention de l'infection ?

Limiter la propagation de l'infection passe par l'application de plusieurs principes :

- respecter des distances physiques d'au moins 1 ou 2 mètres avec un tiers ;
- se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon, ou réaliser une friction avec un produit hydro-alcoolique ;
- se couvrir systématiquement le nez et la bouche quand on tousse ou éternue ;
- se moucher dans un mouchoir à usage unique et le jeter immédiatement ;
- éviter de se toucher le visage, en particulier le nez, la bouche et les yeux ;
- porter un masque ;
- aérer les espaces fermés ;
- s'isoler en cas de symptômes.

Chacune de ces mesures a ses limites, et c'est donc en les conjuguant qu'on réduit au minimum le risque de propagation du virus.

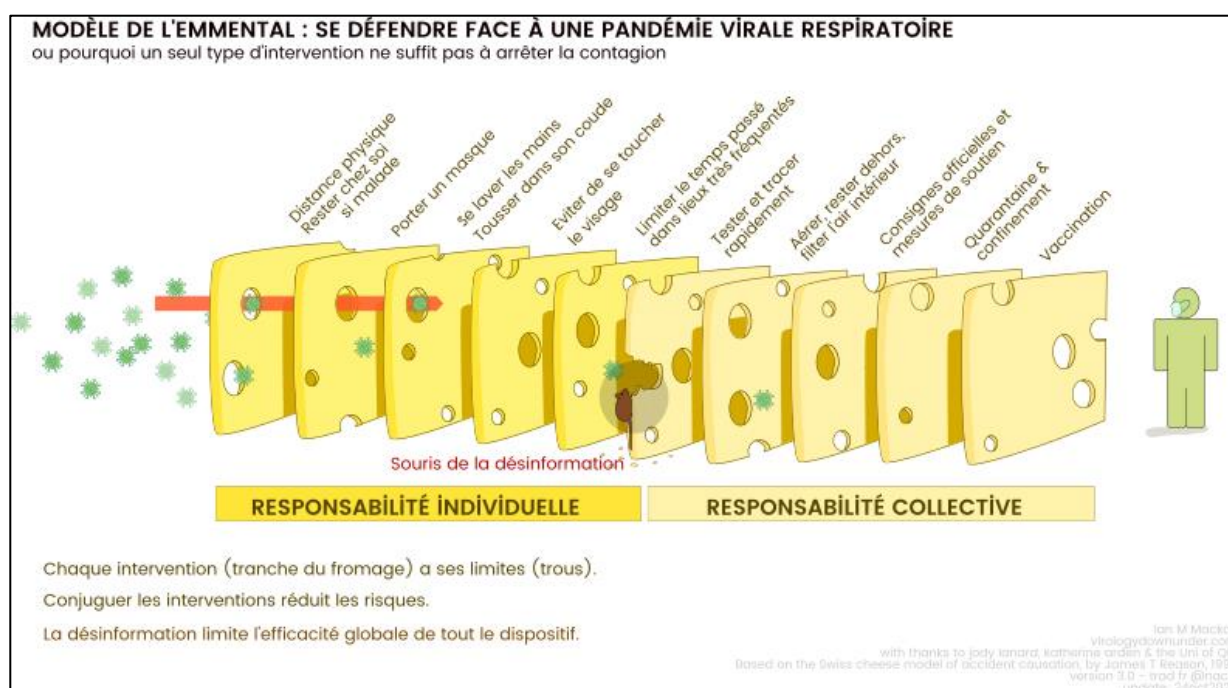


Figure 07 : Le modèle de l'emmental appliqué à l'épidémie liée au coronavirus SARS-CoV-2. Source : lan M. MacKay. Traduction : Nathalie Clot.



La preuve de l'utilité de ces différentes mesures découle essentiellement des enseignements tirés de données observationnelles recueillies lors de précédentes épidémies. Cependant, une analyse a compilé les données de plus de 200 études menées dans 16 pays et 6 continents depuis le début de l'épidémie de Covid-19 : elle confirme que la transmission du virus diminue lorsque la distance physique entre les personnes est supérieure à 1 mètre et qu'au-delà, le risque d'infection continue à diminuer avec l'augmentation de la distance. Le masque diminue également fortement le risque de contamination, avec une efficacité des masques FFP2 supérieure à celle des masques chirurgicaux ou en coton. La même étude montre que, dans une moindre mesure, une protection oculaire peut également réduire le risque.

### **9-2-Comment les malades sont-ils soignés à ce jour ?**

Il n'existe pas encore de traitement antiviral efficace contre le SARS-CoV-2. Le traitement de la maladie consiste donc à en soulager les symptômes.

Il est conseillé de consulter un médecin qui prescrira un traitement adapté au patient. Le médecin peut aussi s'assurer que le malade ne présente pas de signes de gravité de la maladie ou de risques de complications qui nécessitent un suivi plus étroit, un traitement spécifique, voire une hospitalisation : fréquence respiratoire accrue, hypotension artérielle, confusion, déshydratation, altération brutale de l'état général...

À l'hôpital, une oxygénothérapie et une prévention des thromboses veineuses peuvent être mises en place, en complément des traitements symptomatiques. En cas d'aggravation, les soins apportés pallient les défaillances présentées par le patient, qu'elles soient respiratoires (intubation, respirateur...), cardiovasculaires (anti-arythmiques, anticoagulants...) ou encore rénales (dialyse...).

Depuis le début de l'épidémie, l'évolution des protocoles de prise en charge des complications a permis d'améliorer le pronostic et de réduire la durée d'hospitalisation et la fréquence des décès associés à la maladie.

### **9-3-Quelles sont les pistes de traitement en développement ?**

Plusieurs pistes sont envisagées pour lutter contre la Covid-19 :

- le développement d'antiviraux, qui visent à inhiber l'entrée ou la réplication du virus dans les cellules ;
- celui d'immuno-modulateurs, pour contrôler les dérégulations de la réponse immunitaire responsables des principales complications associées à la maladie ;
- la mise au point d'immunothérapies, pour procurer au patient une immunité contre le virus, à visée thérapeutique ou préventive.

Jusqu'à présent, les essais cliniques qui ont été conduits ont principalement utilisé des médicaments déjà prescrits dans d'autres maladies. On parle de repositionnement thérapeutique. L'avantage de cette approche est que la toxicité et la posologie des molécules sont déjà connues, ce qui permet d'accélérer le processus d'évaluation. Parallèlement, de nouveaux médicaments sont aussi développés, mais ce processus est plus lent et n'a pas encore abouti à des données cliniques probantes.

### **9-4-Où en est la recherche clinique dans le développement de médicaments ?**

Plus de 1 500 essais cliniques sont conduits à travers le monde pour trouver des thérapeutiques efficaces contre la maladie. Ils évaluent des médicaments déjà disponibles, que ce soit des antiviraux ou des immuno-modulateurs. Certaines de ces molécules semblent réduire la durée des symptômes liés à la maladie, mais à ce jour, seuls les corticoïdes (dexaméthasone, hydroxycortisone) ont prouvé avec certitude qu'ils réduisaient la mortalité de plus de 30% dans les formes graves de Covid-19.

Cependant, il est possible que l'association de plusieurs molécules permet d'obtenir des résultats plus convaincants qu'avec des monothérapies. Les recherches se poursuivent donc.

### **9-5-Où en sont les recherches en immunothérapie (vaccin, plasma, anticorps) ?**

Deux méthodes qui permettent de conférer une immunité contre le SARS-CoV-2 sont à l'étude :

#### **9-5-1-Le développement de vaccins préventifs :**

La recherche clinique est particulièrement active dans ce domaine. Plusieurs vaccins ont été développés, testés et mis sur le marché en moins d'un an, alors qu'il faut généralement plusieurs années pour obtenir un tel résultat. Et ce n'est pas fini : plus de cinquante candidats vaccins sont en phase de développement clinique et près de 150 au stade préclinique.

Parmi les différents vaccins développés, certains utilisent des approches classiques (virus inactivés, protéines du virus...), mais des techniques plus originales ont été déployées : l'administration de virus anodins génétiquement modifiés pour exprimer des gènes spécifiques du SARS-CoV-2, ou celle d'ARN messager du virus. Les quatre vaccins autorisés en France fin mars 2021 se fondent sur ces approches innovantes :

- Ceux des laboratoires Pfizer/Biontech et Moderna sont des vaccins à ARN messager. Il s'agit de molécules d'ARN messager qui codent pour la protéine Spike du SARS-CoV-2, conditionnées dans des capsules lipidiques. Injectés dans notre organisme, ils conduisent à la production de protéines virales par nos propres cellules. Ces protéines ne nous rendent pas malades, mais elles permettent à notre système immunitaire d'apprendre à reconnaître et détruire le virus. Pour en savoir plus sur les vaccins à ARN messager
- Les vaccins des laboratoires Oxford Astrazeneca et Johnson & Johnson Janssen sont quant à eux des vaccins à vecteur viral. Il s'agit d'adénovirus génétiquement modifiés pour limiter leur réplication dans notre organisme et pour exprimer la protéine Spike du SARS-CoV-2.

Les données disponibles indiquent que ces vaccins protègent efficacement contre les formes graves de Covid-19. En revanche, leur capacité à empêcher la transmission du virus d'une personne infectée vaccinée à une autre personne est encore sujette à caution.

#### **9-5-2-La mise au point d'anticorps thérapeutiques :**

L'administration directe aux malades d'anticorps ciblant le SARS-CoV-2 (immunothérapie passive) a été utilisée dès les premiers mois de l'épidémie, à titre compassionnel, en administrant aux plus sévèrement atteints les anticorps produits naturellement par des patients guéris de la maladie. À ce jour, les conclusions des différentes études cliniques sont contrastées, mais suggèrent que cette approche pourrait être plus volontiers pertinente chez les patients immunodéprimés.

Par ailleurs, plusieurs laboratoires développent des anticorps monoclonaux spécifiques, produits à partir de cellules immunitaires modifiées par génie génétique pour réagir contre l'un des antigènes du virus. Cette approche pourrait réduire le risque d'aggravation de la maladie. Des essais cliniques sont en cours, avec des résultats préliminaires encourageants pour certains produits testés, notamment le bamlanivimab.

## 10- LES NOUVEAUX VARIANTS DU VIRUS

Les virus sont en constante évolution par différentes mutations qui désignent des changements survenus dans ses séquences génétiques, et cela inclut le SARS-CoV-2 avec la séquence WIV04/2019. Ces variations génétiques se produisent au fil du temps et peuvent conduire à l'émergence de nouveaux variants qui peuvent avoir des caractéristiques différentes (plus facilement transmissible, augmenter la gravité de la maladie ou influencer sur l'efficacité des tests de diagnostic, des traitements ou des vaccins).

Le génome du SARS-CoV-2 code des instructions organisées en sections, appelées gènes, pour construire le virus. Les scientifiques utilisent un processus appelé séquençage génomique pour décoder les gènes et en savoir plus sur le virus. Ce processus permet aux scientifiques d'identifier ce virus et de suivre son évolution dans le temps vers de nouveaux variants, de comprendre comment ces changements affectent les caractéristiques du virus et d'utiliser ces informations pour mieux comprendre son impact sur la santé. (83)

### **10-1-Classification des variants:**

L'OMS a classé les variants en deux catégories : VOC et VOI

#### **10-1-1-Les variants préoccupants VOC (variants of concerne) :**

Ce sont pour le moment les variants Alpha (anglais), Bêta (sud-africain), Gamma (brésilien) et Delta (indien). Ils se caractérisent par une augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19, une augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique, ou une diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles. (84)

##### **10-1-1-1- Le variant britannique Alpha : B.1.1.7**

Détecté pour la première fois en octobre 2020 à partir d'un échantillon prélevé le mois précédent et signalée à l'OMS le 14 décembre 2020. Le virus a subi plus de 23 mutations ( $\Delta 69-70$ ,  $\Delta 144$ , E484K, S494P, N501Y, A570D, D614G, P681H) dont 8 entre elles ont été portées sur la protéine S et les plus notées c'étaient : **N501Y** avec remplacement de l'acide aminé asparagine N en tyrosine Y à la position 501, **P681H** en substituant la proline en position 681 par l'histidine et  **$\Delta 69-70$**  indiquant la délétion des codons aux positions 69 et 70 dans la protéine S. Le variant B.1.1.7 serait de 1,4 à 1,8 fois plus transmissible et de 1,1 à 1,7 fois plus virulent (risque d'hospitalisation ou de décès) que les variants communs. Il pourrait causer des infections d'une durée plus longue et serait associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures, ce qui pourrait contribuer à sa transmissibilité accrue. Il n'entraînerait pas de changement dans les manifestations cliniques de la COVID-19 ni un risque accru de réinfection comparativement aux variants communs. (85, 86)

De 50 à 75 % plus contagieuse que les souches habituelles, y compris chez les enfants, ce variant a connu une croissance exponentielle à partir de début décembre pour devenir largement majoritaire. Des hypothèses ont associé la prédominance significative de ce variant au Royaume-Uni en partie à la mutation **N501Y** augmentant l'affinité de la protéine de spicule pour le récepteur cellulaire ACE2, qui modifie la façon dont le virus s'attache aux cellules facilitant ainsi l'infection de l'hôte, et d'une autre partie, indépendamment, au  **$\Delta 69-70$**  augmentant l'infectiosité de pseudoparticules virales.(87)

Au Québec, ces deux mutations sont les cibles des tests de criblage utilisés pour détecter les cas présumptifs du variant B.1.1.7 dans les échantillons positifs pour un TAAN (test d'amplification des acides nucléiques) du SRAS-CoV-2. (88)

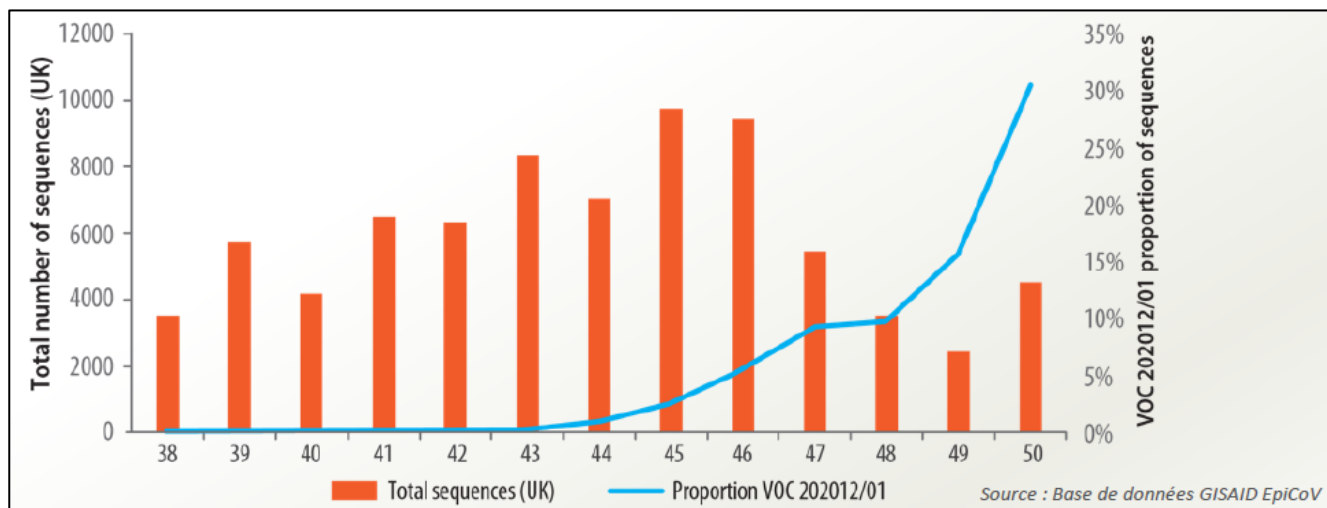


Figure 08 : Fraction des séquences du SARS-CoV-2 classées VOC202012/01 par semaine au Royaume-Uni

Des études de laboratoire et cliniques tendent à démontrer que les vaccins et traitements par anticorps monoclonaux seraient efficaces contre le variant. B.1.1.7. Selon les études de laboratoire, la mutation N501Y n'affecterait pas l'activité neutralisante des anticorps générés par les vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna ou Novavax que ce soit avec un pseudovirus contenant uniquement cette mutation ou un pseudovirus contenant l'ensemble des mutations retrouvées dans la protéine S du variant Alpha. Ainsi, des essais cliniques ont prouvé l'efficacité des vaccins testés contre le variant B.1.1.7 que pour les variants communs, soit 86 % contre 96 % pour Novavax, 75 % contre 84 % pour Oxford-AstraZeneca et 72 % aux États-Unis pour J & J. (89, 90)

En Angleterre, un petit nombre de variants Alpha auraient acquis la mutation E484K (remplacement de l'acide glutamique E par lysine K à la position 484) dans la protéine S causant une moindre sensibilité du virus aux anticorps neutralisants par diminution de l'efficacité de ces AC démontrée par étude de laboratoire. (91)

### 10-1-1-2- Le variant sud-africain Beta : B.1.351

Octobre 2020, Ce variant est détecté en Nelson Mandela Bay, Afrique du Sud et indiqué plus tard comme l'origine de la deuxième vague de l'épidémie de COVID-19 dans le pays en raison de sa propagation à un rythme plus soutenu que les autres variants du virus. Les scientifiques ont également noté que le variant contenait plus de 21 mutations différentes (D80A, D215G, Δ241, Δ242, Δ243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V) dont 9 entre elles ont été portées sur la protéine S et les plus notées c'étaient : N501Y, K417N (remplacement de la lysine K en asparagine N à la position 417), E484K. (92)

Ce variant est génétiquement distant du variant B.1.1.7 selon des études phylogénétiques par deux mutations additionnelles, E484K et K417N, qui sont également situées dans le domaine de liaison du récepteur cellulaire ACE2. 1,5 fois plus transmissible que les variants communs, il a été trouvé dans 48 pays incluant les États-Unis et le Canada en mars 2021. (93)

Selon les données sud-africaines, le variant Beta de prévalence plus élevée chez les jeunes sans problèmes de santé sous-jacents entraînant plus fréquemment une maladie grave dans ces cas, par comparaison avec d'autres variants, pourrait être lié à une augmentation de la létalité, c'est-à-dire la proportion de décès parmi les cas de COVID19 avec parfois des pics supérieurs à 10 % (de 3,5 à 5,5 % approximativement durant le mois d'octobre 2020 et de 2,5 à 5,0 % approximativement entre les mois de novembre et décembre 2020 dans les provinces de ce pays). Mais selon les auteurs, ces résultats sont incertains et peuvent être attribuables à un retard dans la déclaration des cas et des décès. (93)

Les mutations du variant B.1.351 n'affectent pas la performance des TAAN pour le dépistage du SRAS-CoV-2. La N501Y et la E484K sont les seules cibles des tests de criblage utilisés pour détecter les cas présumptifs de ce variant dans les échantillons positifs pour le SRAS-CoV-2. (94)

Selon les études de laboratoire, les mutations N501Y, E484K et K417N permettraient au virus de résister à la neutralisation de certains anticorps, que ce soit ceux du plasma de convalescence pour la COVID-19 ou de traitements par anticorps monoclonaux. De plus, ces trois mutations diminueraient l'activité neutralisante des anticorps générés par les vaccins de Pfizer-BioNTech ou de Moderna. Cette réduction de sensibilité à la neutralisation peut être expliquée par l'hypothèse de la combinaison des mutations N501Y, E484K et K417N induisant un important changement conformationnel au niveau du domaine de liaison au récepteur cellulaire ACE2 de la protéine de spicule. (95, 96, 97)

Selon des essais cliniques où le B.1.351 était prédominant chez les participants infectés, les vaccins testés seraient moins efficaces contre ce variant que pour les variants communs, avec 60 % contre 89 % pour le vaccin de Novavax et 57 % contre 66 % pour le vaccin de Janssen. De plus, le vaccin d'Oxford-AstraZeneca n'aurait qu'une très faible efficacité de 10 % contre 70 % ce qui soulève des inquiétudes quant aux risques accrus de réinfection et de résistance à la vaccination avec ce variant. (98)

### **10-1-1-3- Le variant brésilien Gamma : P.1**

Il s'agit d'un variant détecté en décembre 2020 dans la région de Manaus au Brésil et au Japon (voyageurs revenant du Brésil) responsable d'une seconde vague extrêmement intense dans l'État de l'Amazonas. Porteur de 17 mutations (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417N, E484K remettant en cause l'efficacité des vaccins, N501Y rendant le virus plus contagieux, D614G, H655Y, T1027I) dont 10 entre elles sur la protéine S, ce variant est phylogénétiquement distant des autres variants. (99)

En mars 2021, le P.1 a été trouvé dans plus de 26 pays (dont les États-Unis et le Canada) associé aux infections avec une plus haute charge virale (1,1 à 1,8 fois plus virulent en termes de risque de décès et 1,8 à 2,5 fois plus transmissible) comparativement à celles causées par les variants communs, avec un faible risque de réinfection estimé avec à 6,4 % pour les personnes qui ont déjà été infectées durant la première vague. (100)

Comme pour le B.1.351, les mutations du variant gamma n'affectent pas la performance des TAAN pour le dépistage du SRAS-CoV-2. La N501Y et la E484K sont les seules cibles des tests de criblage utilisés pour détecter les cas présumptifs de ce variant dans les échantillons positifs pour le SRAS-CoV-2. (94)

Toutefois, l'efficacité des anticorps neutralisants du plasma de convalescence ou de personnes vaccinées et celle des anticorps monoclonaux retrouvés dans certains traitements contre la COVID-19 a été réduite en raison des mutations partagées entre le P.1 et le B.1.351 (N501Y, E484K et K471T/N dans la protéine de spicule). Selon les essais cliniques de Janssen dans six pays d'Amérique latine (dont le Brésil), une efficacité globale de 66 % a été obtenue contre la COVID-19. Cela implique, entre autres, une vaccination rapide de la population afin d'éviter que les variants repoussent la sortie de la crise. (99, 100)

### **10-1-1-4- Le variant indien Delta : B.1.617**

En octobre 2020, près de Nagpur en Inde, un autre variant a été détecté avec plus de 15 mutations (D111D, G142D, L452R, E484Q, D614G and P681R,) dont deux dans le domaine de liaison (RBD) de la protéine S : **L452R** où la leucine en position 452 est remplacée par l'arginine et **E484Q** affectant le même acide aminé que la mutation E484K des variants sud-africains et brésiliens en remplaçant l'acide glutamique 484 par une glutamine. Ces deux mutations préoccupantes lui rajoutent le qualificatif abusif de « double mutant » et elles pourraient lui permettre d'échapper aux anticorps (post-infection ou vaccinaux). (101, 102)

Une autre mutation située en dehors de la RBD, dans la région d'action de la furine, une protéase qui coupe au niveau d'un enchaînement d'acides aminés basiques, indispensable pour séparer les deux sous-unités de la protéine S et amorcer la fusion du virus avec la membrane de la cellule-hôte, la P681R, où l'arginine remplace la proline 681 causant une augmentation du taux de fusion membranaire et d'internalisation du virus, et automatiquement, sa transmissibilité selon les scientifiques. (102)

Des études réalisées en Royaume-Uni et Scotland en mars 2021 après l'émergence intense de ce variant dans ces pays ont confirmé qu'il est 1,66 fois plus transmissible et 1.32-3.89 fois plus virulent que le variant Alpha, avec un risque significativement accru d'hospitalisation et de recours aux soins d'urgence. (102)

Selon les données de laboratoires indiens, les deux mutations situant dans la RBD diminueraient l'efficacité des anticorps neutralisants par changements d'interaction entre le mutant indien et ces AC et ceci est le résultat combiné de : l'empêchement la formation d'une liaison hydrogène entre la protéine S et la chaîne lourde de l'anticorps causé par la mutation E484Q, et La mutation L452R qui prive aussi l'anticorps d'un point d'accroche au virus. (102)

En terme de réponse immunitaire, l'analyse clinique des données des tests de routine liés au séquençage et au statut de cible du gène S a été utilisée pour estimer l'efficacité du vaccin contre ce variant. Après une dose unique, on a constaté une réduction absolue de 17 % de l'efficacité du vaccin contre la maladie symptomatique avec Delta par rapport à Alpha, mais seulement une réduction modeste de l'efficacité du vaccin après 2 doses. Les résultats sont résumés dans le tableau : (102)

La dose	L'efficacité vaccinale	
	Alpha	Delta
Dose 1	50.2	33.2
Dose 2	88.4	80.8

Tableau 10 : Comparaison de l'efficacité des vaccins contre les variants Alpha et Delta.

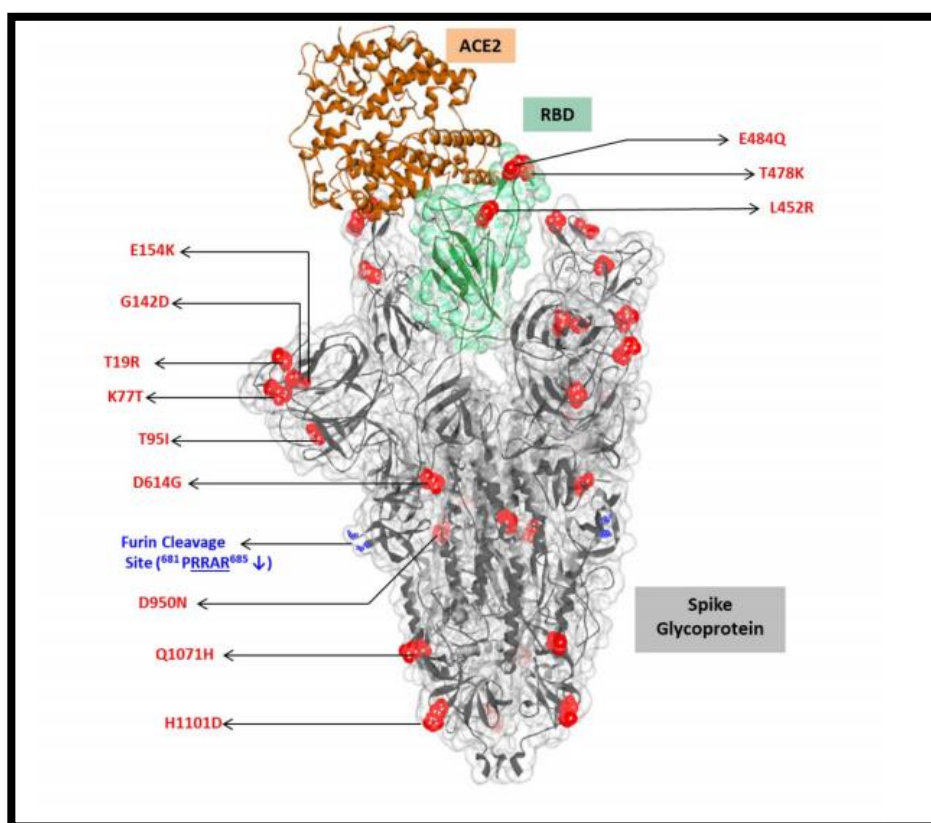


Figure 09 : Cartographie des mutations clés de la glycoprotéine de pointe du SRAS-CoV-2

### 10-1-2- Les variants d'intérêt VOI (variants of interest) :

Pour l'instant, ce sont les variants Epsilon (américain), Zêta (autre variant brésilien), Êta (plusieurs pays), Thêta (Philippines), Iota (autre variant américain), Kappa (autre variant indien) et Lambda (péruvien). Le génome des VOI présente des mutations ayant des implications phénotypiques établies ou présumées, et on sait qu'il est à l'origine d'une transmission communautaire de plusieurs cas de COVID-19, ou qu'il a été détecté dans plusieurs pays. Ils sont considérés, pour d'autres raisons, comme variants à suivre par l'OMS. (103)

Le variant	Lignée Pango	Date et lieu de détection	Mutations clés	Transmission et contagiosité	Réponse immunitaire
Epsilon	B.1.427 B.1.429	JUN 2020 U.S.A	Δ69-70, Δ144Y, Q52R, L452R, E484K, Q677H, D614G	20% plus transmissible que le variant commun	Régressée par diminution de l'efficacité des AC neutralisants causée par L452R (RBD)
Zeta	P.2 B.1.128.2	AVR 2020 Brésil	L18F, T20N, P26S, E484K, F175L, V1176F, D614G	1.4-2.2 fois plus contagieux	Possiblement diminuée par échappement immunitaire causée par E484K
Eta	B.1.525	DEC 2020 Plus de 23 pays	A67V, Δ69, Δ70, E484K, F888L, D614G	/	Possiblement diminuée par échappement immunitaire causée par E484K
Thêta	P.3	JAN 2021 Philippines	E1092K, H1101Y	/	/
Lota	B.1.526	NOV 2020 U.S.A	D80G, L452R, S477N, E484K, D950H, T859N	/	Faiblement régressée par diminution de l'efficacité des AC neutralisants causée par L452R (RBD)
Kappa	B.1.617.1	OCT 2020 Inde	G142D, E154K, L452R, E484Q, P681R, T95I	/	Faiblement régressée par diminution de l'efficacité des AC neutralisants causée par L452R (RBD)
Lambda	C.37	AOUT 2020 Peru	Δ3675-3677, Δ246-252, L452Q, T859N, F490S	Hautement transmissible	Régressée par diminution de l'efficacité des AC neutralisants causée par F490S (RBD)

Tableau 11 : Tableau résumant les différentes VOI. (103, 104, 105)



### **10-2- L'Algérie et les différents variants :**

L'Institut Pasteur d'Algérie a annoncé la détection, le 3 mai dernier, pour la première fois, de la présence du variant indien du coronavirus, dans la wilaya de Tipaza, importé par un ressortissant indien, arrivé en Algérie via Doha (Qatar) et travaillant dans un chantier de construction dans la ville de Kolea, selon les précisions du ministère de la Santé. Six cas ont été enregistrés dans cette zone. En une semaine, la barre des 200 cas a été franchie, avec 96 cas du mutant Alpha et 15 cas du mutant Delta, alors que les dernières semaines avaient enregistré un début de décrue. (106)

Selon un bilan établi par l'Institut Pasteur d'Algérie concernant les activités de séquençage relatives à la surveillance des variants du virus SARS-CoV-2 sur les prélèvements reçus des différentes wilayas du pays, un total de 794 cas des différents mutants ont été détectés jusqu'à le 21 juin 2021 avec 225 cas notés au cours du même mois comme suit : Alger 71 cas, 3 à Tipaza, 21 à Blida, 7 à Bejaia, 9 à Bouira, 3 à Djelfa, 8 à Constantine, 4 à Annaba, 5 à Bordj Bou Arreridj, 3 à Médéa, 2 à Mila, 39 à Oran, 6 à Relizane, 4 à Ain Temouchent, 2 à Mascara, 3 à Naâma, 2 à Oum El Bouaghi, 22 à Ouargla, 5 à Ouled Djellal, 2 à Tissemsilt et 1 à Laghouat. (107)

L'IPA exhorte les citoyens à rester vigilants et respecter strictement les règles de base stipulées dans le protocole sanitaire (port de masques de protection, distanciation physique et lavage fréquent des mains) afin de limiter la propagation du virus et par là ses variants. (107)



# **CHAPITRE III :**

## **VACCINS ANTI-COVID 19**

## 1-DEFINITION

Selon la Pharmacopée Européenne, les vaccins peuvent être définis comme suit : « les vaccins pour usage humain sont des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active spécifique contre l'agent infectant ou la toxine, ou l'antigène élaboré par celui-ci. Les réponses immunitaires comprennent l'induction des mécanismes innés et adaptifs (cellulaires, humoraux) du système immunitaire. Il doit être démontré que les vaccins à usage humain possèdent une activité immunogène et une innocuité acceptables chez l'homme lorsqu'ils sont administrés selon le programme de vaccination préconisé.

Les vaccins pour usage humain peuvent être constitués par : - des microorganismes entiers (bactéries, virus ou parasites), inactivés par des moyens physiques ou chimiques qui maintiennent des propriétés immunogènes adéquates ; - des microorganismes vivants entiers naturellement avirulents ou qui ont été traités afin d'atténuer leur virulence tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates ; - des antigènes extraits des microorganismes ou sécrétés par des microorganismes ou préparés par génie génétique ou synthèse chimique.

Les antigènes peuvent être utilisés dans leur état d'origine où ils peuvent être détoxifiés par des moyens physiques ou chimiques et peuvent être sous forme d'agrégats, de conjuguats ou de polymères afin d'augmenter leur pouvoir immunogène.

Les vaccins peuvent contenir un adjuvant. Si l'antigène est adsorbé sur un adjuvant minéral, le vaccin est appelé vaccin adsorbé (46)»

La vaccination a pour but d'établir chez un sujet non immunisé un état réfractaire comparable à celui que l'on trouve chez des sujets qui ont été l'objet d'une infection naturelle. Cet état réfractaire est souvent lié à la présence d'anticorps protecteurs dans le sérum des sujets vaccinés. (47)

En règle générale, un vaccin devrait conférer une protection durable, sinon définitive. Il devrait être efficace à faible dose, facile d'administration et stable pour conserver son activité. Il devrait enfin être dépourvu d'effets défavorables pour le vacciné.

Il ne faut pas oublier que l'efficacité d'un vaccin dépend aussi d'un certain nombre de facteurs relevant du sujet vacciné, de la qualité du vaccin et de son mode d'injection

La qualité du vaccin influe aussi sur l'intensité de la résistance induite

Le terme de vaccination a été introduit par Richard Dunning, chirurgien de Plymouth, en 1800, avec l'accord de Jenner qui a mis au point la première vaccination contre la variole par utilisation de la vaccine. (48)

## 2-LES TYPES DES VACCINS

### 2-1-Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont constitués d'agents qui ont conservé leur pouvoir infectieux mais qui ont été atténués par culture pour le moment, et par modification génétique dans le futur. Ils se multiplient dans l'organisme du vacciné et c'est l'antigène constitué par la masse de bactéries ou de virus produite qui induit l'immunité.

Ils doivent présenter un compromis entre la capacité à se multiplier, importante pour leur efficacité, et l'absence de pouvoir pathogène, essentielle pour la sécurité.

Cette catégorie de vaccins est très efficace dans les infections qui induisent principalement une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils déclenchent l'apparition d'anticorps comme le ferait une infection naturelle asymptomatique.

Ces vaccins sont essentiellement utilisés lorsque le pathogène responsable de la maladie, essentiellement des virus, est difficile à cultiver ou à purifier. Ils restent le meilleur mode de vaccination. Mais si on ne peut atténuer le germe, on procède de façon différente. En général, pour obtenir un vaccin vivant atténué, on utilise directement le pathogène concerné que l'on cherche à adapter ou à modifier à l'aide de différentes techniques, telles que les passages successifs sur un organisme différent de l'organisme naturellement atteint ou la culture sur des cellules provenant d'un organisme différent.

On peut également obtenir l'atténuation des germes à partir d'une souche pleinement virulente par traitement ménagé (rayons UV, chauffage), ce type de traitement étant réservé aux vaccins vétérinaires. (49)

## **2-2-Les vaccins tués ou inactivés**

Les vaccins tués sont constitués de virus ou de bactéries cultivés en masse et inactivés par des traitements appropriés (formol,  $\beta$ -propiolactone, phénol, chaleur, rayons UV).

Almroth Wright devait démontrer en 1897 que c'est la quantité d'antigènes injectés qui induit l'immunité et qu'on obtenait ainsi la production d'anticorps et une résistance de l'organisme à l'infection.

Pasteur n'avait pas réussi à obtenir de réaction immunitaire par ce procédé car la quantité de germes utilisés était trop faible, et le nombre d'injections insuffisant.

Les vaccins inactivés ont l'avantage d'éliminer tout risque lié au caractère infectieux.

Ces préparations sont inertes et ne peuvent provoquer que de faibles réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité, ou encore une réaction fébrile temporaire. C'est la raison pour laquelle tous les vaccins inactivés peuvent être utilisés chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées.

Pour être efficaces, les vaccins à germes tués nécessitent donc d'être associés à un adjuvant ayant pour but de retenir les antigènes suffisamment longtemps au site d'injection et de fournir des signaux de différenciation et d'activation aux monocytes et aux cellules dendritiques.

L'attraction des cellules inflammatoires et leur activation par la combinaison antigène adjuvant sont responsables de la rougeur, la chaleur et la sensibilité parfois observées au site d'injection. (50)

## **2-3-Les sous-unités vaccinales**

### **2-3-1-Les anatoxines :**

La Pharmacopée Européenne définit les anatoxines bactériennes comme étant des substances « préparées à base de toxines par réduction de leur toxicité à un niveau non décelable ou par neutralisation complète de cette toxicité aux moyens de méthodes physiques ou chimiques, tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates. Les toxines sont obtenues à partir de souches sélectionnées de micro-organismes. La méthode de préparation est choisie de façon à transformer de manière irréversible

la toxine en anatoxine. Les anatoxines sont purifiées. La purification est effectuée avant et/ou après détoxification. Les vaccins anatoxiniques peuvent être adsorbés». (46)

Deux pathologies, dont les symptômes sont engendrés par la production de toxines, peuvent être prévenues par vaccination : il s'agit de la diphtérie et du tétanos.

La méthode de préparation est identique à celle mise au point par Ramon en 1924 : l'anatoxine est préparée à partir d'une production de toxine purifiée.

Pour cela on utilise des cultures de semences d'une souche de bactérie fortement toxigène. Les cultures sont recueillies en fin de croissance à partir d'un milieu de culture approprié exempt de substances reconnues comme ayant provoqué des réactions toxiques, allergiques ou autres.

La toxine est purifiée puis détoxifiée par le formaldéhyde et la chaleur à 39°C pendant 28 à 31 jours. Puis elle est préparée par adsorption de l'anatoxine sur du phosphate d'aluminium hydraté, de l'hydroxyde d'aluminium ou du phosphate de Calcium dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Les conservateurs phénoliques ne sont pas conseillés car altèrent l'activité antigénique de l'anatoxine (48).

### **2-3-2-Les vaccins polysaccharidiques :**

Les vaccins polysaccharidiques, ou polyosidiques, sont constitués de substances pouvant être extraites de la capsule de certaines bactéries et qui, comme les protéines, sont antigéniques, c'est à dire qu'ils induisent la formation d'anticorps protecteurs. (50)

#### **2-3-2-1-Les vaccins polysaccharidiques non conjugués :**

Les bactéries, en s'encapsulant dans des polysaccharides, tirent avantage du fait que la réponse immune à ces antigènes ne mature que très lentement chez les mammifères. Ces antigènes ne sont donc pas capables d'impliquer les LT dans la réponse immune, et cela pose problème chez les nourrissons car leur système immunitaire est immature et ne peut donc pas effectuer de réaction thymo-indépendantes. De telles bactéries posent des problèmes pathologiques pour cette population.

Le polysaccharide constitue, avec le lipopolysaccharide et les protéines, le principal immunogène et antigène bactérien.

Les polysaccharides capsulaires sont très bien supportés comme vaccins par l'organisme en raison de leur grande innocuité. La plupart sont chimiquement très stables et donc relativement faciles à purifier.

Une réponse immunitaire est obtenue après une seule injection sous-cutanée ou intramusculaire. Malheureusement les anticorps ne vont pas persister longtemps : ils décroissent en général en quelques mois, ce qui entraîne une production limitée dans le temps.

D'autre part le caractère répétitif des épitopes des polysaccharides en fait des immunogènes T-indépendants. Ils peuvent stimuler directement les LB et persistent à leur surface des cellules B spécifiques de l'antigène stimulant la production d'anticorps IgM et non IgG.

Cela se traduit par l'absence de réponse mémoire. Il y a aussi absence de réponse immune à ces immunogènes chez l'enfant de moins de deux ans par immaturité thymique.

### **2-3-2-2-Les vaccins polysaccharidiques conjugués :**

Avant l'âge de 18-24 mois, seuls les antigènes protéiques sont capables de déclencher une réponse immunitaire durable car ils ont la propriété de stimuler les LT et de les faire participer à l'activation des lymphocytes B pour une production d'anticorps.

Le couplage par une liaison covalente du polysaccharide à une protéine transforme le polysaccharide en immunogène T-dépendant capable de provoquer une réponse anticorps dès la première immunisation ainsi qu'un effet rappel lors d'une immunisation ultérieure. Ces vaccins sont donc aussi bien adaptés aux adultes qu'aux enfants en bas âge.

### **2-4-Vaccins de nouvelles technologies**

#### **2-4-1-Vaccins produits par génie génétique :**

Les pathogènes qui se cultivent difficilement en laboratoire posent problème pour le développement de vaccins. C'est le cas de plusieurs virus comme HBV, HCV, de bactéries comme *Mycobacterium leprae* ou *Helicobacter pylori* et de parasites comme *Plasmodium falciparum* (parasite du paludisme). Une avancée a donc été la production de protéines recombinantes, issues d'une technologie du génie génétique. Les gènes exprimant des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire protectrice sont insérés dans un plasmide (51-52). Celui-là est ensuite introduit dans un vecteur, comme une bactérie (*Escherichia coli* [*E. coli*]), une levure (*Saccharomyces cerevisiae*), des cellules de mammifère en lignée cellulaire (*Chinese Hamster Ovary* cells, cellules Vero, etc.) ou un virus. Ces cellules expriment alors une molécule recombinante ayant conservé ses propriétés antigéniques et immunogènes.

#### **2-4-2-Les vaccins à ADN :**

Les vaccins à ADN sont composés d'une simple molécule d'ADN plasmidique circulaire fermée, contenant un gène codant la protéine immunogénique, et dont l'expression est contrôlée par un puissant promoteur. Cette technique d'ADN plasmidique est peu coûteuse, robuste, simple d'utilisation, et possède un excellent profil d'innocuité lors des différents essais cliniques. Depuis les travaux pionniers de Jon Wolff (53), ce mode d'administration de l'immunogène *in vivo*, par l'intermédiaire d'une molécule d'ADN injectée, a fait l'objet de nombreuses études précliniques contre des cibles variées dans le domaine des maladies infectieuses et de l'oncologie. Cependant, les résultats prometteurs obtenus chez les petits animaux n'ont pas été reproduits chez l'homme. Dans un premier temps, cela a été attribué à une expression insuffisante de l'immunogène codé par l'ADN chez l'individu vacciné, même si des doses de plusieurs milligrammes d'ADN étaient utilisées dans les essais cliniques : typiquement de 1 à 5 mg d'ADN par injection, ce qui correspond à des doses allant de 0,014 à 0,07 mg d'ADN/ kg pour un adulte de 70 kg et représente 100 fois moins d'ADN que la dose efficace chez la souris (1-4 mg d'ADN/ kg).

Les travaux de plusieurs groupes de recherche ont permis d'augmenter la quantité d'immunogène produite, et ainsi d'accroître progressivement l'immunogénicité des vaccins à ADN : stratégies d'optimisation du squelette de l'ADN plasmidique, mais aussi mise au point de nouvelles méthodes d'administration de ces vaccins telles que l'électroporation du tissu d'injection (54). Cependant, ces améliorations n'ont pas permis d'atteindre le niveau d'immunogénicité souhaité chez l'homme, ce qui a motivé la mise au point de méthodes plus appropriées pour renforcer la réponse immunitaire induite par les vaccins à ADN.

### 2-4-3-Les vaccins à ARNm :

Les vaccins à ARNm utilisent des molécules linéaires comportant une extrémité 5' pourvue d'une coiffe protégeant l'ARNm et recrutant le ribosome, la séquence codant l'immunogène, et une extrémité 3' constituée d'une séquence de polyadénosine augmentant la stabilité des molécules. Les molécules d'ARNm sont produites par transcription enzymatique in vitro à partir d'ADN plasmidique. Le procédé de production des vaccins à ARNm comporte donc une étape supplémentaire par rapport à la production de vaccins à ADN, qui utilisent directement les molécules d'ADN plasmidique produites. Les molécules d'ARNm sont environ 5 fois plus petites que les molécules d'ADN utilisées pour la vaccination.

Néanmoins, le développement de cette nouvelle génération de vaccins à ARNm ou à ADN nécessite encore de nouvelles méthodes pour augmenter l'expression et l'immunogénicité de la protéine produite. À ce jour, aucun vaccin à base d'ADN ou d'ARNm n'a entraîné une protection suffisante dans des essais cliniques de phase III chez l'homme.

Vaccins à ARNm	Vaccins à ADN
<ul style="list-style-type: none"><li>• Délivrance endosomale</li><li>• Expression de l'antigène</li><li>• Activation des signaux de danger dans les endosomes : Récepteurs Toll-like 7/8</li><li>• Lipide dérivé de sucre naturel</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Délivrance directe dans le cytosol</li><li>• Expression de l'antigène</li><li>• Activation des signaux de danger dans le cytoplasme : STING</li><li>• Co-polymère amphiphile tétrafonctionnel</li></ul>

Table 12 : Comparaison entre les vaccins à ADN les vaccins à ARNm.

### 2-4-4-Vecteurs vivants recombinants :

La vaccination par de vecteurs vivants recombinants représente une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN. La particularité réside au niveau de la pénétration du matériel génétique dans la cellule qui s'avère très efficace et non limitante. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou surtout viraux vivants. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement modifiées et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt. De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin de pouvoir les utiliser comme vecteurs de vaccination. Parmi ceux-là, les adénovirus, les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxviridae sont principalement utilisés. Chaque système de transfert de gènes possède ses avantages et ses limites, portant notamment sur la taille des inserts véhiculés, le tropisme cellulaire du vecteur et son immunogénicité. Parmi les avantages considérables de ces vecteurs est que leur administration imite l'infection naturelle, favorable à l'induction d'une réponse immunitaire forte et durable. Leur efficacité est soulignée par leur capacité à induire une réponse cellulaire et/ou humorale après une seule injection.

Selon le vecteur, on distingue :

#### **A/Les vaccins à vecteur viral répliatif (capables de se multiplier)**

Ils utilisent des virus capables de se multiplier dans le corps humain, mais que l'on a affaiblis pour leur ôter tout pouvoir pathogène, ou choisis parce qu'ils n'en ont pas ou peu.

#### **B/Les vaccins à vecteur viral non répliatif**

Le fonctionnement de ces vaccins est similaire à ceux qui utilisent des vecteurs viraux répliatifs, à la différence que, une fois entré dans la cellule, le virus ne fabriquera que l'antigène choisi mais ne se multipliera pas. Cette technique développée depuis longtemps, est considérée comme sûre.

#### **2-4-5-Pseudo-particules virales ou VLP :**

Les VLP (« virus-like particle » en anglais) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière, qui rappelle celle des particules virales (55). Ils représentent des candidats vaccins de choix de par leur assemblage particulier mais, aussi du fait qu'ils sont dépourvus de génome viral, fortement immunogènes et à haut niveau de sécurité. On retrouve déjà ce type de vaccin VLP pour les infections à hépatite B et à papillomavirus humains (HPV) responsables du cancer du col de l'utérus. Leur production est systématiquement réalisée par génie génétique et passe par le clonage des gènes codant les protéines structurales puis leurs expressions dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement formées des seules protéines de capsid ayant la particularité de s'auto-assembler après expression *in vitro*. La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés découle quant à elle de l'assemblage des protéines de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire (de mammifère ou d'insecte).

En raison de leur forte immunogénicité, les VLP sont utilisées comme des plateformes antigéniques, en implantant dans les protéines structurales des antigènes vaccinaux (épitopes ou polypeptides) hétérologues. Ce greffage antigénique est principalement réalisé par génie génétique, générant une protéine de fusion entre les antigènes et les protéines structurales. Parfois, l'association entre les deux entités est réalisée par couplage chimique.

#### **2-4-5-1-Stratégie combinée : les plasmovLP**

Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de former *in vivo* des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux (55). Ce type de vaccin réunit les avantages des vaccins ADN et VLP et permet une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en garantissant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites *in situ* par les cellules transfectées. Ce type de vaccin est très utilisé dans les recherches du moment.

#### **2-4-6-Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques :**

Les cellules dendritiques jouent un grand rôle dans l'induction des réponses immunitaires. Pour cela, ils sont impliqués dans les recherches pour développement vaccinal. Ces cellules assurent la capture et la présentation des antigènes qui sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin.

Il existe de nos jours de nombreuses stratégies cherchant à délivrer spécifiquement les antigènes vers les cellules dendritiques. Le processus consiste à coupler les antigènes soit, à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes qui sont capables de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques.

Plus récemment, il a également été proposé de cibler spécifiquement les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à l'aide de vecteurs viraux recombinants (lentivirus) pseudotypés avec une enveloppe mutée, rendue spécifique des cellules dendritiques (55). De manière globale ces stratégies favorisent la présentation antigénique par les CPA et l'induction des réponses cellulaires. Ces stratégies trouvent leur application en vaccination anti-infectieuse (VIH, malaria) ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine.

#### **2-4-7-Vaccins cellulaires :**

Les vaccins cellulaires sont plus spécifiquement destinés aux immunothérapies anti-tumorales, ils sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses cellulaires. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux (55). L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination anti-tumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. La difficulté d'accès et de purification de ces cellules tumorales ainsi que la découverte d'antigènes communs à un même type de tumeur ont conduit à utiliser en thérapeutique des lignées cellulaires tumorales allogéniques (non spécifiques) préférentiellement à des cellules spécifiques du patient. Toujours dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, leur faisant exprimer des cytokines immuno-stimulatrices et/ou des molécules de co-stimulation. Ces modifications font de ces cellules tumorales de véritables CPA artificielles capables d'activer efficacement les lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux.

Alternativement, l'utilisation de cellules dendritiques chargées avec des antigènes tumoraux est une stratégie plus directe qui permet d'induire efficacement des réponses T spécifiques chez les patients traités. Les antigènes tumoraux peuvent être apportés sous forme de broyat tumoral, de peptides synthétiques spécifiques de la tumeur et pouvant être présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du patient, ou de séquences génétiques (ADN ou ARN) spécifiques des antigènes exprimés ex-vivo dans les cellules dendritiques.



### 3-SPUTNIK V

Le SPUTNIK V ou Gam-COVID-Vac, un vaccin contre la COVID-19 développé par l'Institut de recherche Gamaleya d'épidémiologie et de microbiologie en résultats aux efforts d'une équipe de microbiologistes cellulaire dirigée par Dr. Denis Logunov. Malgré que la mise au point d'un vaccin à usage généralisé exige au minimum un an d'essais cliniques pour déterminer son innocuité et son efficacité contre une maladie virale, le ministère de la Santé de la Fédération de Russie a autorisé son usage le 11 août 2020 à l'intérieur de la fédération même s'il n'avait alors été testé que sur un petit groupe de personnes pendant les premières phases cliniques qui ont duré deux mois.

Les essais de la 3<sup>ème</sup> phase n'étaient pas encore terminées alors que la Russie lançait la vaccination et près de 1,5 millions citoyens ont déjà reçu le SPUTNIK V dans le monde. En décembre 2020, l'Institut Gamaleya a publié des données préliminaires sur 22.714 participants de son étude clinique de phase 3 réalisée par un essai randomisé contrôlé effectué dans plusieurs cliniques sur 40.000 volontaires et devrait se poursuivre jusqu'en mai 2021. (56-57)

Les scientifiques russes affirment que ce vaccin n'entraîne pas d'effets indésirables graves, mais une trentaine de chercheurs européens ont souligné des incohérences potentielles dans les données déclarées, ce qui a créé un problème politique, l'autorisation ou non du vaccin lui-même. Dans ce débat, C.Grimault-Potter (Professeure en géopolitique de la Russie à l'université de Montpellier) a relevé : « L'Europe est un peu coincée avec tous les dossiers qui concernent la Russie, si l'AEM refuse son autorisation, la Russie dira que l'agence n'est pas si neutre que ça ... »

La Russie a déposé le dossier d'enregistrement de son vaccin la mardi 19 Janvier auprès de l'AEM pour qu'il soit examiné en février de la même année. (57)

#### **3-1-Description et composition :**

Le SPUTNIK est basé à deux vecteurs d'adénovirus (vecteurs viraux non réplicatifs), rAd 26 et rAd 5, codants pour la protéine S de la couronne et chaque dose contient  $10^{11}$  particules viraux recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) exprimant cette protéine.

Ce vaccin peut être formulé sous forme de doses **congelées** stockées à  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  et **lyophilisées** « Gam-COVID-Vac-Lyo » stockées entre  $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$  et  $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La première formulation est moins chère et plus facile à fabriquer, servant donc pour une utilisation à grande échelle. Le Gam-COVID-Vac-Lyo prend beaucoup plus de temps et de ressources, bien qu'elle soit plus pratique pour le stockage et le transport. La seconde formulation a été développée spécialement pour la livraison de vaccins dans les régions difficiles à atteindre de la Fédération de Russie. (58)

### 3-2-Mode d'action : (59)

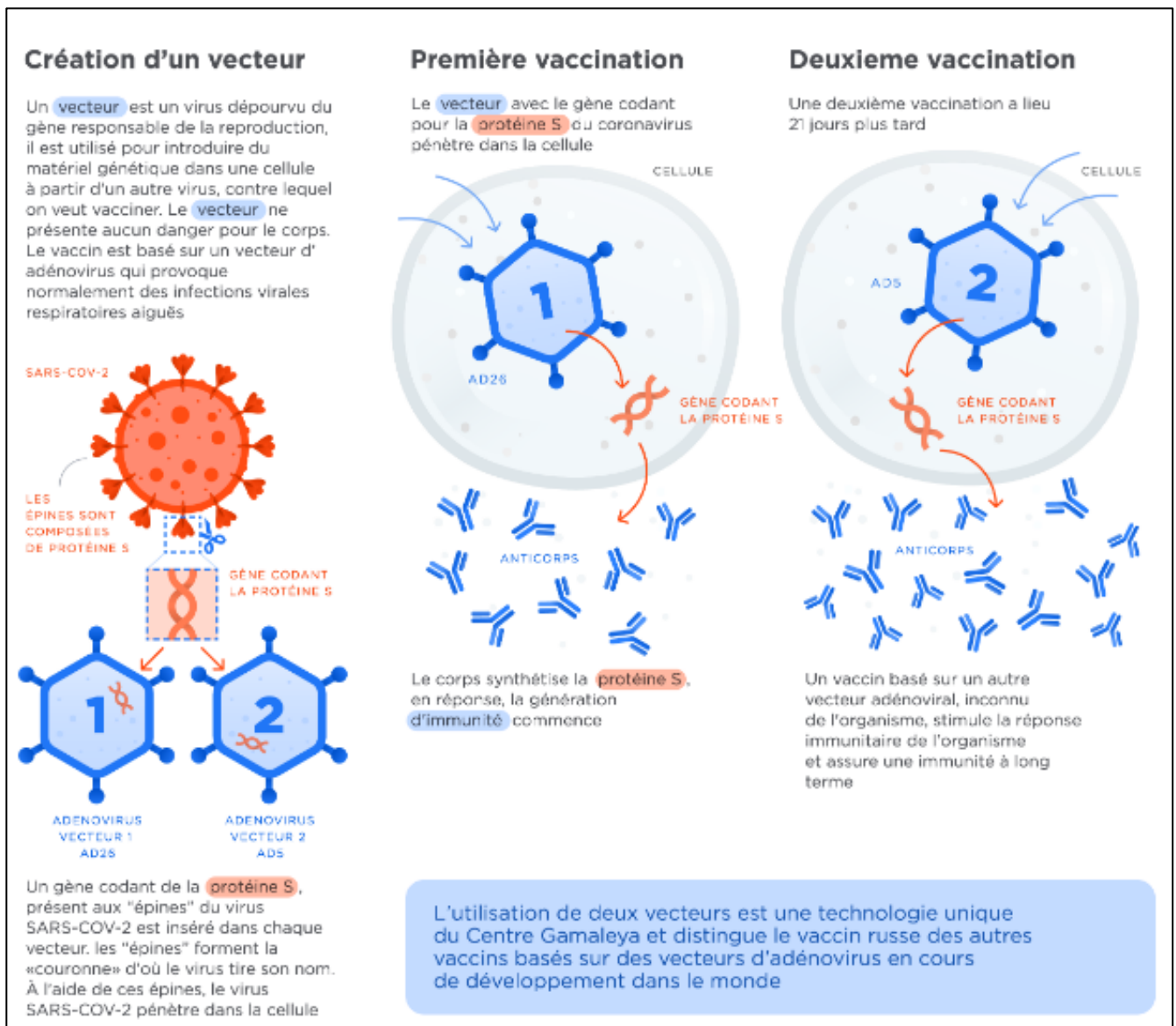


Figure 10 : Mode d'action du vaccin Sputnik V.

### 3-3-Posologie :

Le schéma vaccinal comporte deux doses administrées par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde à 21 jours d'intervalle. Une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd26-S est administrée à J0 et une deuxième dose contenant l'adénovirus recombinant rAd5-S est administrée à J21. Cette stratégie est appelée "prime-boost" ou "amorce-rappel". (58)

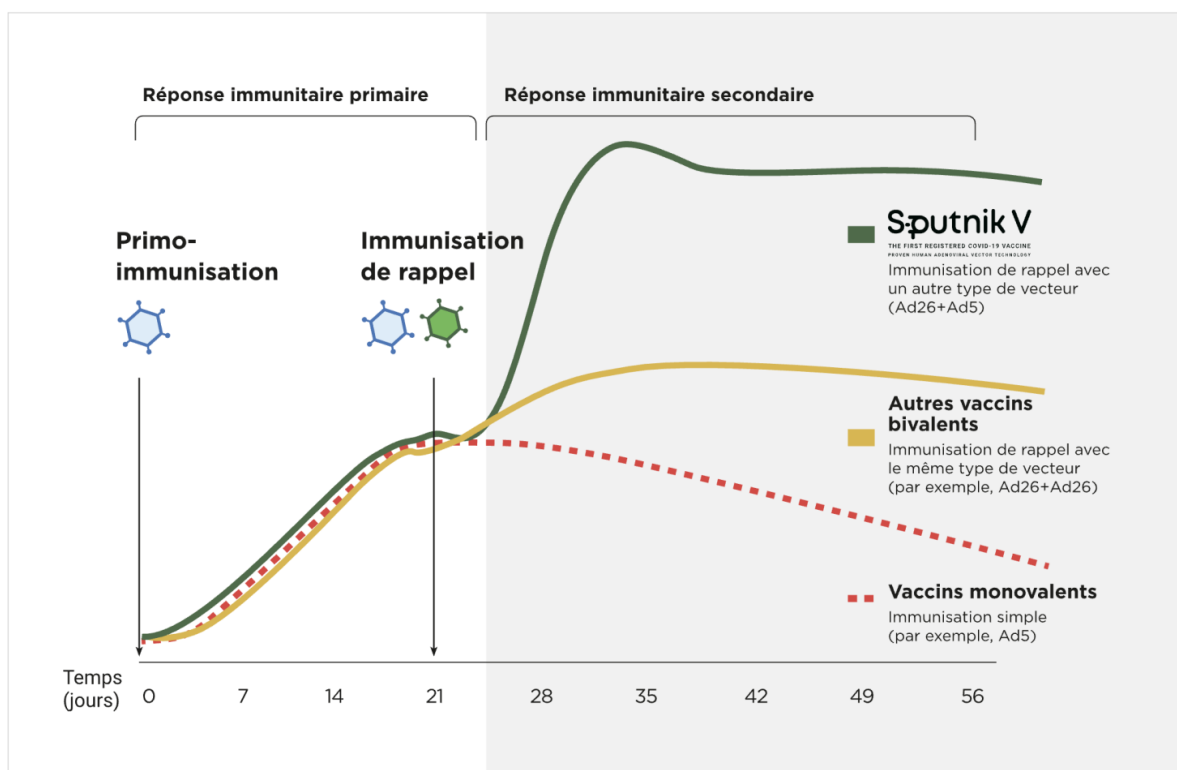


Figure 11 : l'évolution de la réponse immunitaire selon le schéma vaccinal.

### 3-4-Essais cliniques :

#### **3-4-1- Phase 1 et 2 : (tolérance et immunogénicité)**

Il s'agit de deux essais ouverts non randomisés incluant chacun 38 sujets âgés de 18 à 60 ans pour évaluer respectivement une forme congelée et une forme lyophilisée. Pour chaque essai, la phase 1 a consisté à administrer par voie intramusculaire (IM) respectivement à 9 participants une dose de rAd26-S ou une dose de rAd5-S. La phase 2 de l'étude, a consisté à administrer pour chaque essai une dose IM de vaccin rAd26-S à J0 puis une dose IM de vaccin rAd5-S à J21. (58-60)

Les résultats publiés le 4 septembre 2020 sont résumés dans le tableau :

EI \ %	Totalité de Sujets	La forme congelée	La forme lyophilisée
Douleur au point d'injection	58 %	52,6%	63,2%
Hyperthermie	52%	81,6%	23,6%
Céphalées	42%	52,6%	31,6%
Asthénie	28%	44,7%	10,5%
Douleurs musculaires et articulaire	25%	28,9%	23,7%

Tableau 13 : EIs du Sputnik V (résultats des essais de phase 1 et 2).

### **3-4-2-Phase 3 : (efficacité et sécurité)**

Une étude visant à présenter les résultats préliminaires d'efficacité et de sécurité d'une étude multicentrique de phase 3 utilisant Gam-COVID-Vac chez l'adulte, avec sous-analyse d'adultes de plus de 60 ans a été publiée par The Lancet et dont les détails sont ci-joint

- **Méthodes**

Nous avons réalisé un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, dans 25 hôpitaux et polycliniques de Moscou, en Russie. Nous avons inclus des participants âgés d'au moins 18 ans, avec une PCR SARS-CoV-2 et des tests IgG et IgM négatifs, aucune maladie infectieuse dans les 14 jours précédant l'inscription et aucune autre vaccination dans les 30 jours précédant l'inscription. Les participants ont été randomisés (61-62) pour recevoir un vaccin ou un placebo, avec une stratification par groupe d'âge. Les enquêteurs, les participants et tout le personnel de l'étude ont été masqués pour une affectation de groupe. Le vaccin a été administré (0,5 mL / dose) par voie intramusculaire dans un régime de premier coup de pouce: un intervalle de 21 jours entre la première dose (rAd26) et la deuxième dose (rAd5), les deux vecteurs portant le gène Glycoprotéine SRAS-CoV-2 S. Le critère de jugement principal était la proportion de participants avec COVID-19 confirmé par PCR à partir du jour 21 après avoir reçu la première dose. Toutes les analyses ont exclu les participants ayant des violations du protocole: le critère de jugement principal a été évalué chez les participants qui avaient reçu deux doses de vaccin ou de placebo, les événements indésirables graves ont été évalués chez tous les participants qui avaient reçu au moins une dose au moment du verrouillage de la base des données et les effets indésirables rares ont été évalués chez tous les participants ayant reçu deux doses et pour lesquels toutes les données disponibles ont été vérifiées dans le formulaire de rapport de cas au moment du verrouillage de la base de données. L'essai est enregistré à ClinicalTrials.gov (NCT04530396).

- **Résultats**

Entre le 7 septembre et le 24 novembre 2020, 21 977 adultes ont été répartis au hasard dans le groupe vaccin (n = 16501) ou le groupe placebo (n = 5476). 19866 ont reçu deux doses de vaccin ou de placebo et ont été inclus dans l'analyse des résultats primaires. À partir de 21 jours après la première dose de vaccin (le jour de la dose 2), 16 (0,1%) des 14 964 participants dans le groupe vaccin et 62 (1,3%) des 4902 dans le groupe placebo ont été confirmés avoir COVID-19 [FEMININE; l'efficacité du vaccin était de 91,6% (IC à 95% 85,6–95,2). La plupart des événements indésirables rapportés étaient de grade 1 (7485 [94 %] sur 7966 événements au total). 45 (0,3%) des 16 427 participants du groupe vaccin et 23 (0,4%) des 5435 participants du groupe placebo ont eu des événements indésirables graves; aucun effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3 n'a été relié à la vaccination, avec confirmation du comité indépendant de suivi des données.

- **Interprétation**

Cette analyse intermédiaire de l'essai de phase 3 de Gam-COVID-Vac a montré une efficacité de 91,6% contre COVID-19 et a été bien tolérée dans une grande cohorte.

### **3-5-Efficacité vaccinale :**

A partir du 21<sup>ème</sup> jour après la première dose :

- **L'efficacité globale du vaccin** était de 91,6 % : on dénombrait 16 cas de COVID dans le groupe vacciné (0,1 %) contre 62 dans le groupe placebo (1,3 %).

- L'efficacité dans tous les sous-groupes d'âge et de sexe était supérieure à 87 %.

Remarquablement, elle était de 91,8 % chez les plus de 60 ans.

- l'efficacité du vaccin contre les formes modérées ou graves était de 100 %, avec 0 cas dans le groupe vacciné contre 20 dans le groupe placebo.

La diminution suggérée de la gravité de la maladie après une dose semble « particulièrement encourageante » pour les stratégies actuelles d'économie de dose. (58-63)

## **4-ASTRAZENECA**

AstraZeneca Oxford AZD1222, un vaccin contre la COVID-19 développé par la société anglo-suédoise AstraZeneca et l'université d'Oxford en vue d'obtenir une immunisation active contre le coronavirus SARS-CoV-2 afin de prévenir sa propagation chez les personnes âgées de 18 ans et plus, en condition que son utilisation soit conforme aux recommandations officielles.

Le 29 janvier 2021, une autorisation conditionnelle de mise sur le marché pour ce vaccin a été donnée par l'Agence européenne du médicament (EMA) pour qu'il devienne donc le troisième vaccin anti COVID-19 disponible dans l'arsenal Européen après le vaccin Moderna et Pfizer/BioNTech. (64)

### **4-1-Description et composition**

Le produit anglo-suédois est un vaccin à vecteur viral non répliquatif mis au point à partir de l'adénovirus ChAdOx1-S de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2.

Ce vaccin se présente sous forme d'une solution injectable (incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque avec un pH de 6,6) en flacon multidose contenant 8 ou 10 doses de 0,5 ml par flacon avec  $5 \times 10^{10}$  particules virales par dose. (65)

Une dose de 0,5 ml contient :

- **L'antigène ChAdOx1-S**, non inférieur à 2,5 unités infectieuses (Inf.U) : vecteur adénoviral recombinant produit sur cellules rénales embryonnaires humaines 293 génétiquement modifiées et par la technologie de l'ADN recombinant. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

#### **• Les excipients :**

- L-Histidine
- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
- Chlorure de magnésium hexahydraté
- Polysorbate 80 (E433)
- Éthanol (2 mg dans une dose)
- Sucrose (saccharose)
- Chlorure de sodium
- Édétate de disodium dihydraté
- Eau pour préparation injectable. (64)

### **4-2-Posologie :**

- Pour les personnes âgées de 18 ans ou plus, le schéma de vaccination comprend deux doses distinctes de 0,5 ml chacune avec un intervalle de 4 à 12 semaines (28 à 84 jours) entre eux. Sachant qu'il n'y a pas d'interchangeabilité du vaccin "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" avec d'autres vaccins contre la COVID 19 pour compléter le schéma de vaccination, et les personnes qui ont reçu la première dose de ce produit doivent recevoir une seconde dose du même produit.

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la population âgée. (65)

### **4-3-Mode d'administration :**

Ce vaccin est exclusivement administré par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde du bras supérieure. Il ne doit ni être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique, ni être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicament. La vaccination par voie intramusculaire est possible chez les patients sous anticoagulants avec un INR dans la cible thérapeutique, à condition de respecter certaines précautions : une aiguille de petit calibre, exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes et informer du risque d'hématome. (65)

#### **4-4-Conservation et stockage :**

Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), à l'abri de la lumière, à l'intérieur du carton et ne pas congeler. Si le flacon est non ouvert, la stabilité est conservée pendant 6 mois dans ces conditions. Mais s'il est ouvert, le produit peut être conservé et utilisé à des températures allant jusqu'à 30 °C pendant 6 heures maximum, et après cette période, le produit doit être jeté. Ne le remettez pas au réfrigérateur. (66)

#### **4-5-Mode d'action :**

COVID-19 Vaccine AstraZeneca agit en préparant le corps à se défendre contre la COVID-19. Il est constitué d'un autre virus (adénovirus) qui a été modifié pour contenir le gène qui permet de fabriquer la protéine de spicule («spike») du SARS-CoV-2. Il s'agit de la protéine située à la surface du virus SARS-CoV-2, que celui-ci utilise pour pénétrer dans les cellules de l'organisme.

Une fois administré, le vaccin libère le gène du SARS-CoV-2 dans les cellules de l'organisme qui utiliseront ce gène pour produire la protéine de spicule. Le système immunitaire de la personne reconnaîtra ensuite cette protéine comme étrangère, produira des anticorps et activera les cellules T pour l'attaquer.

Si, par la suite, la personne entre en contact avec le virus SARS-CoV-2, son système immunitaire le reconnaîtra et sera prêt à défendre l'organisme contre lui.

L'adénovirus présent dans le vaccin ne peut pas se reproduire et ne provoque pas la maladie. (64)

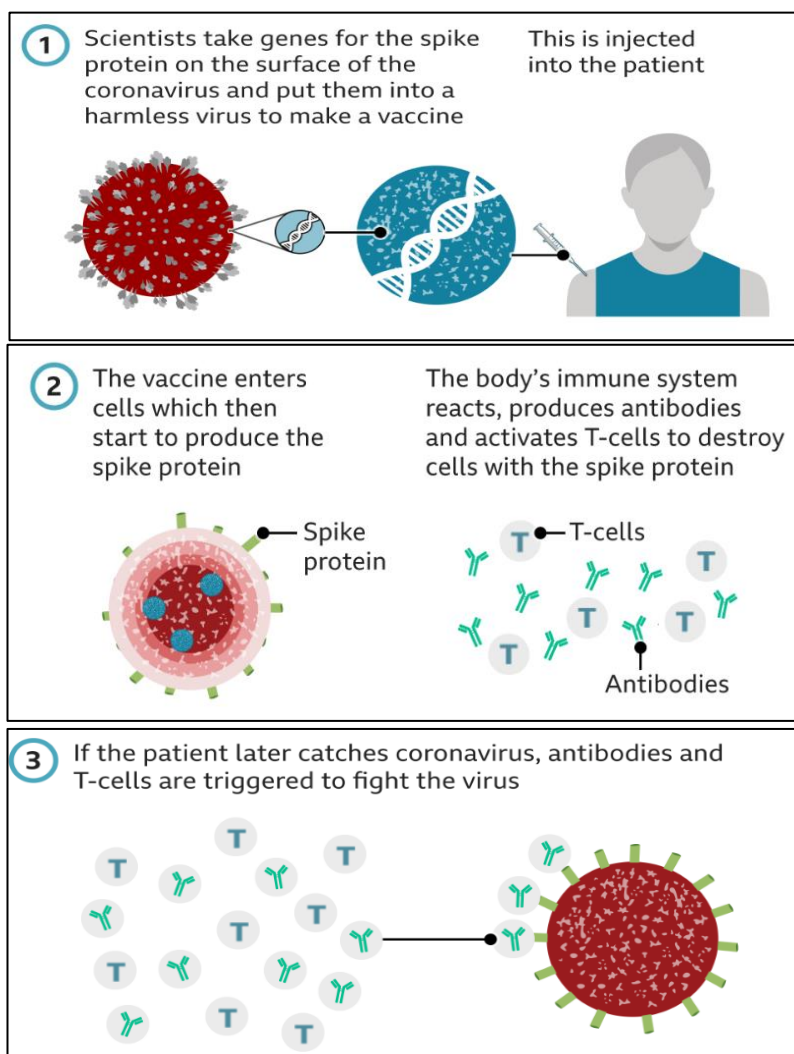


Figure 12 : Mode d'action du vaccin Astra Zeneca.

## 4-6-Essais cliniques :

### 4-6-1- La tolérance globale :

Une analyse intermédiaire des données combinées de quatre essais cliniques réalisés au Royaume Uni, au Brésil et en Afrique de Sud a démontré le profil de tolérance de ce produit. 23.745 participants âgés de 18 ans ou plus avaient été randomisés et avaient reçu le vaccin ou un produit témoin. Parmi eux, 12021 ont reçu au moins une dose de ce vaccin et 8266 ont reçu deux doses avec 62 jours comme une durée médiane de suivi après la seconde dose. (65)

Les effets indésirables les plus fréquents étaient :

Une **sensibilité au site d'injection**(63,7%), une **douleur au site d'injection** (54.2%), des **céphalées** (52,6%), de la **fatigue** (53,1 %), des **myalgies** (44,0 %), un **malaise** (44,2 %), une **fièvre** [incluant un état fébrile (33,6%) et de la **fièvre**>38°C (7.9%)], des **frissons** (31,9 %), des **arthralgies** (26,4 %) et des **nausées** (21,9%).

La plupart de ces effets étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination et ceux rapportés après la seconde dose étaient d'intensité plus légère et de fréquence moindre par rapport à ceux observés après la première dose. Ainsi, la réactogénicité était généralement d'intensité plus légère et rapportée moins fréquemment chez les adultes âgés (65 ans). (65)

#### • Tableau des effets indésirable :

Les effets indésirables (EI) sont classés par classe de systèmes d'organes (System Organ Class, SOC) et les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).(65)

SOC MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Etourdissements Somnolence
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhidrose Prurit Eruption cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Sensibilité au site d'injection Douleur au site d'injection Chaleur au site d'injection Prurit au site d'injection Ecchymoses au site d'injection <sup>a</sup> Fatigue Malaise Etat fébrile Frissons
	Fréquent	Gonflement au site d'injection Erythème au site d'injection Fièvre <sup>b</sup>

Tableau 14 : Els du vaccin Astra Zeneca.



#### 4-6-2-L'efficacité clinique : (Analyse des données combinées des études COV002 et COV003)

L'efficacité clinique du vaccin COVID-19 Vaccine AstraZeneca a été évaluée sur la base d'une analyse de données regroupées provenant de deux essais contrôlés, randomisés et en aveugle en cours :

- une étude de phase II/III, COV002, chez les adultes âgés de 18 ans et plus (y compris les personnes âgées) au Royaume-Uni ;
- et une étude de phase III, COV003, chez les adultes âgés de 18 ans et plus (y compris les personnes âgées) au Brésil. (67)

Il est prévu que tous les participants soient suivis pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 mois, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre la COVID 19 en excluant les participants souffrant de maladies cardiovasculaires, gastro-intestinales, hépatiques, rénales, endocriniennes ou métaboliques graves et/ou non contrôlées, ainsi que les maladies neurologiques, les personnes souffrant d'une immunodépression grave, les femmes enceintes et les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2.

Dans l'analyse commune de l'efficacité, les participants ont reçu deux doses ( $5 \times 10^{10}$  particules virales par dose, correspondant à pas moins de  $2,5 \times 10^8$  unités infectieuses) de COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=6106) ou de contrôle (vaccin antiméningococcique ou solution saline) (N= 6090) par voie intramusculaire (IM).

En raison de contraintes logistiques, l'intervalle entre les deux doses a varié de 3 à 23 semaines (21 à 159 jours), et 86,1 % des participants ayant reçu leurs deux doses dans l'intervalle de 4 à 12 semaines. 2 068 participants présentaient au moins une comorbidité préexistante (définie par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, un trouble cardiovasculaire, une maladie respiratoire ou un diabète). Au moment de l'analyse, la durée médiane du suivi après la deuxième dose était de 78 jours.

L'évaluation finale des cas de COVID 19 a été faite par un comité d'arbitrage, qui a également attribué la gravité de la maladie selon critères cliniques de l'OMS. Au total, 15 jours ou plus après la seconde dose, 218 participants sans preuve d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 ont présenté une COVID 19 :

- confirmée virologiquement pour le SARS-CoV-2,
- avec au moins un symptôme de COVID 19 (fièvre définie par une  $T^{\circ} \geq 37,8$  °C, toux, essoufflement, anosmie ou agueusie).

Ce vaccin a réduit de manière significative l'incidence de COVID 19 par rapport au groupe contrôle.

Population	Groupe vacciné		Groupe contrôle		Efficacité vaccinale (%)
	N	n	N	n	
4-12 W	5.258	64 (1.2%)	5210	154 (3%)	59.5 %

N = Nombre de sujets inclus dans chaque groupe.

n = Nombre de cas de COVID 19.

L'efficacité du vaccin était de 62,6 % chez les participants ayant reçu les deux doses recommandées à un intervalle allant de 3 à 23 semaines. Les données montrent que la protection commence environ 3 semaines après la première et persiste jusqu'à 12 semaines et une seconde dose doit être administrée à un intervalle de 4 à 12 semaines après la première dose. (65)

#### **4-6-3-Note du conseil d'orientation stratégique du 18 février 2021 :**

Chez les personnes âgées de 18 à 65 ans, les essais cliniques de phase 3 ont montré qu'au décours de l'administration d'une première dose, le taux protection contre les formes symptomatiques de COVID 19 entre J22 et J90 après l'injection est de 76 %. Avec l'administration d'une seconde dose 6 semaines après la première, l'efficacité vaccinale est de 62 %. Mais celle-ci monte à 82 % si la seconde dose est administrée 12 semaines après la primo-injection. Dans son avis du 2 février 2021, la Haute Autorité de Santé a recommandé que la seconde dose soit administrée entre 9 et 12 semaines après la primo-injection. (65)

## 5-MODERNA

Le vaccin de Moderna (**mRNA-1273**) est un vaccin contre la COVID-19, développé conjointement par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), le Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) et la société Moderna.

À la mi-février 2021, le vaccin est autorisé, de façon conditionnelle pour certains pays, aux États-Unis, au Canada, en Israël, au Royaume-Uni, à Singapour, en Suisse et dans l'Union européenne.

Le 30 avril 2021, l'OMS l'inscrit sur la liste des vaccins autorisés pour une utilisation d'urgence. Il s'agit du cinquième vaccin à être validé par l'OMS au titre de la procédure pour les situations d'urgence après Pfizer/BioNTech, d'Astrazeneca-SK Bio et du Serum Institute of India et de Janssen.

### **5-1-Description et composition :**

Moderna a recours à un composé d'ARN messagers à nucléotides modifiés, qui encode un peplomère stabilisé préfusionnel naturellement présent à la surface des particules de SARS-CoV-2.

Le vaccin mRNA-1273 comprend un **lipide pégylaté** transporté par un système de nanoparticules pour l'administration de médicaments, le trométamol et l'hydrochloride de trométamol ainsi que l'acide acétique et l'acétate de sodium trihydraté assurent la stabilité du mélange.

Ce vaccin se présente sous forme d'une solution injectable (Dispersion blanche à blanc cassé de pH : 7,0 – 8,0) en flacon multidose contenant 10 doses de 0,5 ml par flacon.

- Une dose (0,5 mL) contient :

#### • **Antigène**

100 microgrammes d'ARN messager (ARNm) encapsulé dans les nanoparticules lipidiques SM-102 : ARN messager (ARNm) monocaténaire, avec addition d'une coiffe en 5', produit par transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine de spicule (protéine Spike ou protéine S) du coronavirus SARS-CoV-2.

#### • **Excipients**

- Lipide SM-102
- Cholestérol
- 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
- 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG 2000 DMG)
- Trométhamine : 0,31 mg
- Chlorhydrate de trométhamine : 1,18 mg
- Acide acétique : 0,043 mg
- Acétate de sodium trihydraté : 0,12 mg
- Saccharose : 43,5 mg
- Eau pour préparation injectables

Teneur totale en lipides : 1,93 mg

-Le vaccin ne contient pas de conservateur.

-Les bouchons des flacons ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel

### **5-2-Posologie et mode d'administration**

Après décongélation, la solution est prête à l'emploi. Elle doit être injectée par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde (haut du bras). L'injection doit être prudente chez des patients traités par anticoagulant ou présentant un trouble de la coagulation (hémophilie par exemple).

La posologie usuelle chez adulte de 18 ans ou plus est de : 2 doses, injectées à 28 jours d'intervalle.

### **5-3-Conservation et stockage :**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Le flacon doit être maintenu entre 2°C et 25° C.

Le vaccin Moderna Peut être conservé congelé jusqu'à la date de péremption de -25° à -15°C (Ne pas conserver sur de la glace carbonique ou à une température inférieure à -40°C).

### **5-4-Mode d'action:**

Moderna est l'un des vaccins à acides nucléiques, c'est-à-dire à ADN ou ARN, « le principe de ces vaccins est de faire produire les fragments d'agents infectieux capables de stimuler la réponse immunitaire directement par les cellules du patient ».

L'ARN, un intermédiaire indispensable à la production de protéines, est chimiquement proche de l'ADN, mais moins stable. L'ARN est « Schématiquement : la fabrication d'une protéine débute dans le noyau de la cellule, où se trouve l'ADN. Dans un premier temps, la portion de la molécule d'ADN correspondant à la protéine à produire est copiée sous forme d'ARN. Cette molécule d'ARN quitte ensuite le noyau : elle passe dans le cytoplasme de la cellule, où elle sera utilisée comme un "guide de montage" de la protéine. »

Dans le cas des vaccins à ADN ou à ARN, l'idée est d'injecter au patient des molécules d'ADN ou d'ARN correspondant à des protéines de l'agent pathogène contre lequel on souhaite l'immuniser. Ces protéines sont choisies en fonction de leur capacité à provoquer une réponse immunitaire, ou « immunogénicité ».

Ce vaccin emploie un ARN messager codant pour la protéine Spike du coronavirus SARS-CoV-2, la « clé » qui lui sert à entrer dans les cellules qu'il infecte.

L'un des défis principaux consiste à réussir à amener les molécules d'ARN au bon endroit dans la cellule. Il faut pour cela franchir la membrane des cellules, dont l'un des rôles est précisément de servir de barrière aux envahisseurs, et éviter la dégradation par les enzymes cellulaires.

Plusieurs solutions sont possibles. Celle adoptée par Moderna a été de fabriquer une enveloppe artificielle, constituée de particules nanolipidiques pour transporter l'ARN vaccinal.

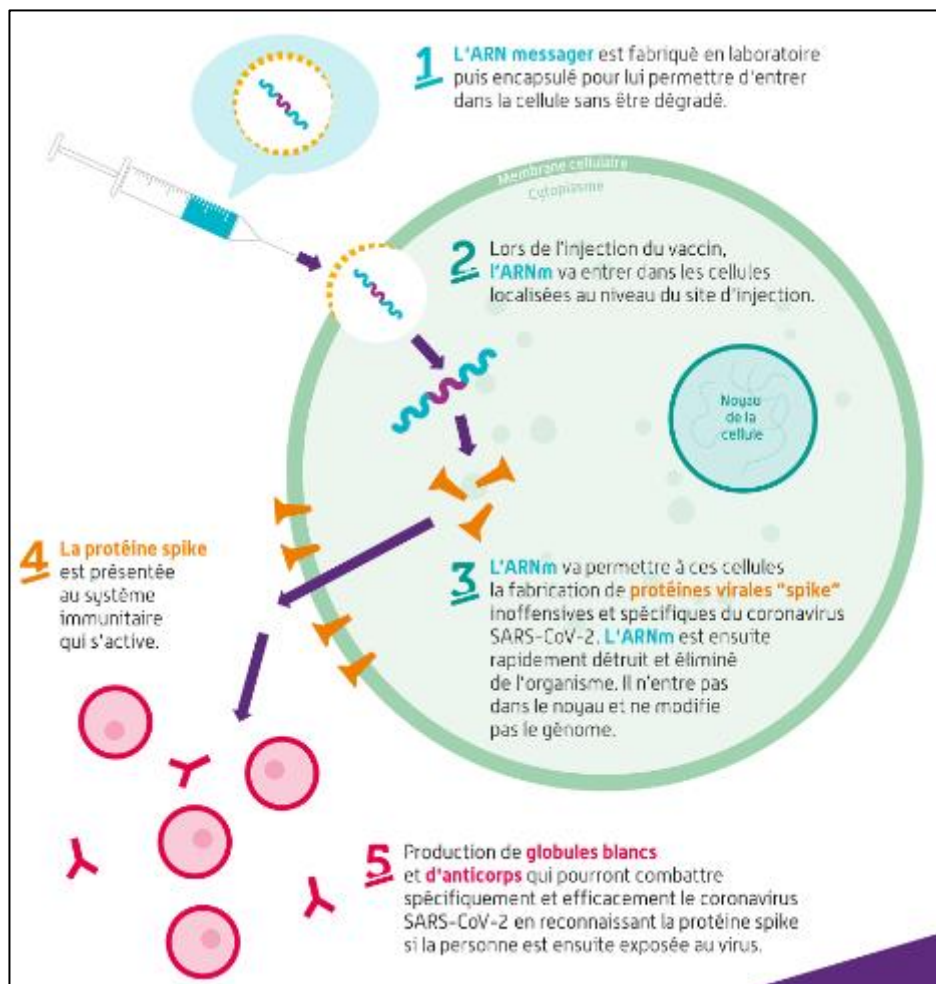


Figure 13 : Mode d'action du vaccin à ARNm.

## **5-5-Essais cliniques :**

### **5-5-1- Les résultats des études cliniques qui indiquent une efficacité vaccinale du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans (suivi médian de 9 semaines).**

L'ensemble des données d'immunogénicité des phases I et II montre que le Vaccin Moderna COVID19 mRNA (nucleoside modified), administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 100µg à 28 jours d'intervalle, induit une réponse en anticorps anti-protéine Spike (S-2P) et en anticorps neutralisants aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. Les données d'immunogénicité sont disponibles jusqu'à 90 jours après la seconde injection. Jusqu'à présent, les données montrent la persistance des anticorps neutralisants au moins 2 mois après la seconde dose, même s'il n'y a pas de corrélat de protection établi à ce jour.

Les résultats de l'étude pivotale de phase III concluent à une efficacité de 94,1 % [IC 95% = (89,3-96,8)] sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à compter du 14ème jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 18 ans et plus, sans preuve sérologique et/ou virologique d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 et ayant reçu les 2 injections.

Les analyses exploratoires montrent que le niveau d'efficacité vaccinale (EV) reste élevé :

- En cas de présence de certaines comorbidités (avec une EV de 90,9% [74,7, 96,7])
- Chez les participants âgés de 65 et plus avec une EV de 86,4 % [61,4 ; 95,2]

Pour les personnes de 75 ans et plus, l'absence de cas Covid-19 dans le groupe vacciné (versus 7 cas dans le groupe placebo) ne permet pas de calculer un intervalle de confiance, cependant ce résultat est en faveur d'un maintien de l'efficacité vaccinale dans cette population.

Pour les sous-populations avec comorbidité, il est difficile de conclure, en raison d'un manque de puissance de l'essai et du faible effectif, à l'exception des personnes atteintes d'obésité sévère pour lesquels l'EV semble conservée avec une EV de 91,2% [32,0, 98,9].

A ce stade, les données ne permettent pas de confirmer l'impact de la vaccination par le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni de démontrer un impact sur la mortalité. Il est toutefois noté qu'aucun cas de forme sévère de Covid-19 n'a été rapporté dans le groupe vaccin versus 30 cas dans le groupe placebo, soit une estimation de l'EV contre les formes sévères de 100 % mais avec une borne inférieure d'IC 95% non évaluable dans l'analyse per protocole.

L'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les sujets asymptomatiques (prévention des infections asymptomatiques) faisait partie des critères de jugements secondaires selon le protocole. Toutefois, seule une analyse exploratoire non prévue au protocole, menée à 28 jours (après la première dose) a été fournie par le laboratoire. Cette analyse ne permet pas d'établir l'efficacité du vaccin sur la prévention des formes asymptomatiques de Covid-19, en l'absence de données plus probantes. Aucune donnée disponible ne permet de conclure sur la transmission du virus SARS-CoV-2 à ce stade.

### **5-5-2-Les résultats de l'étude clinique de phase III qui indique un profil de tolérance du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) globalement satisfaisant (suivi médian sur 2 mois) à la date d'analyse des données de l'étude.**

Les événements indésirables (EI) de réactogénicité ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo au cours des 7 jours post-injection du vaccin. Ces EI survenant après l'injection ont été majoritairement d'intensité légère à modérée. Ils ont été un peu plus fréquents chez les participants âgés de 18 à 64 ans que chez les participants âgés de 65 ans et plus. Par ailleurs, les EI de type systémiques les plus fréquents sont les céphalées et la fatigue, ils ont été rapportés de façon comparable pour le vaccin et le placebo.

L'incidence des événements indésirables graves et des décès était comparable entre les deux groupes et aucun décès n'a été considéré lié au Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) par l'investigateur.

Parmi les EI d'intérêt particulier, 1,5% (233) des participants du groupe vaccin ont reporté un EI d'hypersensibilité versus 1,1% (166) dans le groupe placebo. Trois cas de paralysie faciale (dont deux ont été résolus à la date du cut-off) sont survenus dans le groupe vaccin et un cas résolutif dans le groupe placebo. Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir ou non une relation de causalité avec le vaccin. Il n'y avait pas d'autre excès d'EI dans le groupe vaccin.

A noter que les EI non sollicités ont été collectés uniquement sur une durée de 28 jours après chaque injection, ce qui ne permet pas d'avoir un recul suffisant sur ces événements indésirables.

## 6-PFIZER

Le Tozinaméran, nom de code BNT162b2, communément appelé le vaccin Pfizer–BioNTech contre la Covid-19 et vendu sous la marque Comirnaty, est un vaccin contre la Covid-19 produit dans les sites de fabrication de Pfizer en Belgique (à Puurs) et aux Etats-Unis ainsi que par BioNTech à Marburg en Allemagne. Au début du mois de décembre 2020, les autorités sanitaires du Royaume-Uni ayant accordé une autorisation d'utilisation d'urgence pour ce vaccin. Les agences sanitaires d'autres pays autorisent son usage dans les jours qui suivent : Canada, États-Unis, Suisse, Union européenne... L'OMS a accordé une homologation d'urgence à ce vaccin.(68-69)



Figure 14 : Coronavirus Pfizer Vaccine.

### **6-1-Description et composition :**

Le produit américano-allemand est un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Il s'agit d'une dispersion congelée pour solution injectable (stérile) de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fourni dans un flacon multidose transparent de 2 ml (verre de type I) qui doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (0,45 ml) contient 6 doses de 0,3 ml après dilution, et chaque dose (0,3 ml) contient 30 microgrammes de vaccin à ARNm simple brin à coiffe en 5' qui est produit à l'aide d'une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

#### **• Excipients :**

- ALC-0315 et ALC-0159
- 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine,
- cholestérol,
- chlorure de potassium,
- dihydrogénophosphate de potassium,
- chlorure de sodium,
- hydrogénophosphate disodique dihydraté,
- saccharose,
- eau pour préparation injectables.

Ce vaccin ne contient pas d'adjuvant. (69)

## **6-2-Posologie et mode d'administration :**

Pour les personnes âgées de 16 ans ou plus, ce produit est administré par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde après dilution, selon un schéma de vaccination en 2 doses (de 0,3 ml chacune) à 21 jours d'intervalle. Il ne doit ni être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique, ni être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicament.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de Comirnaty avec les autres vaccins contre la COVID-19 afin de compléter le schéma de vaccination et les personnes ayant reçu une dose de ce vaccin doivent recevoir une seconde dose du même vaccin afin que le schéma de vaccination soit complet. (70)

## **6-3-Conservation et stockage :**

Un flacon non ouvert est à conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C pendant 6 mois dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière (l'éclairage intérieur, lumière directe du soleil et rayons ultraviolets). Ces flacons peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant 2 semaines au maximum, puis être recongelés.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé. On peut le conserver pour une période de 1 mois entre 2 °C et 8 °C et le transporter pendant un maximum de 12 heures. (70)

## **6-4-Mode d'action :**

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans ce vaccin est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code pour la protéine S de pleine longueur, à ancrage membranaire, avec deux mutations ponctuelles (deux acides aminés en proline) au sein de l'hélice centrale. Cette mutation permet de stabiliser la protéine S pour une meilleure antigénicité.

Le vaccin suscite à la fois la production d'anticorps neutralisants et des réponses immunitaires cellulaires à l'antigène SPIKE (S), qui pourrait contribuer à la protection contre la COVID-19. (69)

## **6-5-Essais cliniques :**

### **6-5-1-Profil de sécurité :**

Deux études cliniques ont été réalisées aux États-Unis, en Europe, en Turquie, en Afrique du Sud et en Amérique du Sud pour évaluer la sécurité du vaccin :

- L'étude BNT162-01 (étude 1) sur 60 participants âgés de 18 à 55 ans.
- L'étude C4591001 (étude 2) sur environ 44 000 participants âgés de 12 ans ou plus.

Dans l'étude 2, **un essai randomisé en double aveugle avec placebo**, 21 720 participants ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty et 21 728 ont reçu un placebo. Les caractéristiques démographiques des participants (l'âge, le sexe, la race et l'ethnicité) sont généralement similaires, 51,5 % étaient des hommes et 48,5 % de femmes. L'innocuité du vaccin a été étudiée deux mois après la deuxième dose du vaccin. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10%).



Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée et se résorbaient en quelques jours après la vaccination. Si nécessaire, un traitement symptomatique avec des médicaments analgésiques et/ou antipyrétiques (par exemple des produits contenant du paracétamol) peut être utilisé. (69-70-71)

### **6-5-2-Les effets indésirables :**

Les effets indésirables signalés dans les études cliniques sont énumérés par organe avec la classification MedDRA, par ordre décroissant de fréquence et de gravité comme suit :

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ )
  - Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )
  - Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )
  - Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )
  - Très rare ( $< 1/10\ 000$ )
  - Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
- Affections hématologiques et du système lymphatique (Peu fréquent) : lymphadénopathie
  - Affections du système nerveux (Très fréquent) : céphalées ; Paralysie faciale périphérique aiguë
  - Affections musculosquelettiques et systémiques (Très fréquent) : arthralgies, myalgies
  - Troubles généraux et anomalies au site d'administration (Très fréquent) : douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre
  - Troubles généraux et anomalies au site d'administration (Fréquents) : rougeur au point d'injection ; gonflement au point d'injection
  - Troubles généraux et anomalies au site d'administration (Peu fréquent) : malaise
  - Affections gastro-intestinales (Fréquent) : nausées (72)

### **6-5-3-L'efficacité :**

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat au vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée par groupe d'âge, contrôlée contre placebo. Les participants immunodéprimés et ceux qui avaient déjà reçu un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID 19 ont été exclus.

Dans la phase 2/3 de l'étude 2, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses de vaccin (21720) ou de placebo (21728), espacées de 21 jours. Cet essai est prévu sur une durée de 24 mois après la 2<sup>ème</sup> dose, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Sur ces participants, les données de **36 621** d'entre eux ont été prises en compte.

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique confirmée par RT-PCR en présence d'au moins un symptôme : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.

**Le taux de protection observé sur l'ensemble de la cohorte au moins 7 jour après la seconde injection est de 95 %**, avec 8 cas de COVID-19 symptomatique confirmée dans le groupe vacciné et 162 cas dans le groupe placebo. (70-71)

## **7- JANSSEN & JANSSEN (73)**

### **7-1-Description**

Vaccin anti-Covid 19 à vecteur viral non répliatif (adénovirus). Autres dénominations : Ad26COV2.S ; JMJ Vaccine ou J & J COVID-19 Vaccine (J & J : Johnson & Johnson, laboratoire pharmaceutique dont Janssen est une filiale).

### **7-2-Classe**

Vecteur viral vivant non répliatif

### **7-3-Forme et présentation**

Suspension incolore à légèrement jaune, claire à très opalescente (pH 6-6,4) pour injection intramusculaire, administrée en une seule dose de 0,5 mL.

### **7-4-Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2,5 ml de suspension dans un flacon multidose (en verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle recouvert en surface de fluoropolymère), un sertissage en aluminium et un capuchon en plastique bleu.

Chaque flacon contient 5 doses de 0,5 ml.

### **7-5-Composition**

Le vaccin consiste en un vecteur adénoviral recombinant de type 26 (Ad26.COVID-2-S) incapable de se répliquer et exprimant la glycoprotéine Spike produit dans la lignée cellulaire PER.C6 TetR et par la technologie de l'ADN recombinant (encore appelée protéine S ou protéine de spicule) du coronavirus SARS-CoV-2.

Une dose (0,5 ml) contient :

#### **• Antigène**

- au moins de  $8,92^{10}$  unités infectieuses (U.I.)

Le produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

#### **• Excipients**

- Acide citrique monohydraté
- Citrate trisodique dihydraté (uniquement pour les présentations en boîte de 10 flacons)
- Éthanol (environ 2 mg par dose, soit une quantité faible sans effets notables)
- 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HBCD)
- Polysorbate 80
- Chlorure de sodium (moins de 1 mmol de sodium par dose de 0,5 ml, soit 23 mg, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme étant "sans sodium")
- Hydroxyde de sodium
- Acide chlorhydrique
- Eau pour préparations injectables

## **7-6-Indications**

Ce vaccin est indiqué pour une immunisation active visant à prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

## **7-7-Posologie et mode d'administration**

Ce vaccin est réservé aux personnes âgées de 18 ans et plus. Il est administré en **dose unique** de 0,5 mL par voie intramusculaire stricte, de préférence dans le muscle deltoïde et pas par voie intravasculaire, intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique. Ce produit ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules, de décoloration, de fissures ou de toute autre anomalie (comme des traces de manipulation) avant l'administration. Si un de ces éléments est présent, ne pas administrer le vaccin.

## **7-8-conservation**

### **7-8-1-Flacon non ouvert :**

Deux ans lorsqu'il est conservé entre -25 °C et -15 °C.

Une fois sorti du congélateur, le vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pour une période de 3 mois maximum, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

### **7-8-2-Flacon ouvert (après la première ponction du flacon) :**

La stabilité chimique et physique du vaccin en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 25 °C. D'un point de vue microbiologique, il est préférable d'utiliser le produit immédiatement après la première perforation du flacon. Toutefois, le produit peut être conservé entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 6 heures ou rester à température ambiante (25 °C maximum) jusqu'à 3 heures après la première ponction du flacon. Au-delà de ces délais, le stockage en cours d'utilisation relève de la responsabilité de l'utilisateur.

### **7-8-3-Précautions particulières de conservation et d'utilisation :**

Conserver et transporter le produit congelé entre -25 °C et -15 °C. La date de péremption pour une conservation entre -25 °C et -15 °C est imprimée sur le flacon et le carton extérieur après "EXP".

Lorsqu'il est conservé congelé entre -25 °C et -15 °C, le vaccin peut être décongelé entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante :

- Entre 2 °C et 8 °C : il faut environ 13 heures pour décongeler une boîte de 10 ou de 20 flacons et environ 2 heures pour décongeler un seul flacon.
- À température ambiante (maximum 25 °C) : il faut environ 4 heures pour décongeler une boîte de 10 ou de 20 flacons et environ 1 heure pour décongeler un seul flacon.

Le vaccin peut également être conservé dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pour une période unique de 3 mois maximum, sans dépasser la date de péremption originale (EXP). Lorsque le produit est stocké à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, la nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé ou jeté avant la date limite de consommation.

La date de péremption originale doit être rendue illisible. Il peut également être transporté à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à condition que les conditions de stockage appropriées (température, durée) soient appliquées.

Conserver les flacons dans l'emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.

Le flacon non ouvert de COVID-19 Vaccine Janssen reste stable pendant un total de 12 heures entre 9 °C et 25 °C. Ces conditions ne sont pas recommandées pour la conservation ou le transport, mais elles peuvent guider la prise de décision pour une utilisation en cas d'excursions temporaires de température au cours des 3 mois de conservation entre 2 °C à 8 °C.

### **7-9-Mécanisme d'action**

Ce vaccin est un vaccin monovalent composé d'un vecteur adénovirus humain de type 26 recombinant, incapable de se répliquer, qui code une glycoprotéine Spike (encore appelée protéine S) pleine longueur du SARS-CoV-2 dans une conformation stabilisée. Après administration, la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 est exprimée de manière transitoire, stimulant à la fois la production des anticorps neutralisants et d'autres anticorps fonctionnels spécifiques de la glycoprotéine S, ainsi que des réponses immunitaires cellulaires dirigées contre l'antigène S, qui peuvent contribuer à la protection contre la COVID 19.

### **7-10-Essais cliniques**

#### **7-10-1-Profil de sécurité :**

La sécurité de ce vaccin a été évaluée dans une étude de phase 3 en cours (COV3001). Au total, 21 895 adultes âgés de 18 ans et plus ont reçu le vaccin Janssen COVID-19 Vaccine. L'âge médian des individus était de 52 ans (extrêmes : 18-100 ans). L'analyse de sécurité a été effectuée une fois que la durée médiane de suivi de 2 mois après la vaccination a été atteinte. Un suivi de sécurité plus long, de plus de 2 mois, est disponible pour 11 948 adultes ayant reçu le vaccin contre la COVID 19 de Janssen. Dans cette étude, l'effet indésirable local le plus fréquemment signalé était la douleur au site d'injection (48,6 %). Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient :

- des céphalées (38,9 %) ;
- de la fatigue (38,2 %) ;
- des myalgies (33,2 %) ;
- des nausées (14,2 %).

Une fièvre (définie comme une T° corporelle  $\geq 38,0$  °C) a été observée chez 9 % des participants. La plupart des effets indésirables sont survenus dans les 1 à 2 jours suivant la vaccination et étaient d'une gravité légère à modérée et de courte durée (1 à 2 jours).

La réactogénicité était généralement plus légère et signalée moins fréquemment chez les adultes plus âgés (763 adultes  $\geq 65$  ans).

Le profil de sécurité était généralement cohérent chez les participants avec ou sans preuve préalable d'une infection par le SARS-CoV-2 au départ ; un total de 2 151 adultes séropositifs au départ ont reçu le vaccin Janssen COVID-19 Vaccine (9,8 %).

### **7-10-2-Les effets indésirables :**

Les effets indésirables observés au cours de l'étude COV3001 sont organisés par classe d'organe. Les catégories de fréquence sont définies comme suit :

- très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ;
- fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ;
- peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ;
- rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ;
- non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

#### **Troubles du système immunitaire :**

- Rare : hypersensibilité (désigne les réactions allergiques de la peau et du tissu sous-cutané), urticaire.
- Non connu : anaphylaxie (cas reçus d'une étude ouverte en cours en Afrique du Sud).

#### **Troubles du système nerveux :**

- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : tremblements.

#### **Affections vasculaires :**

- Très rare : Thrombose associée à une thrombocytopénie (des cas sévères et très rares de thrombose en association avec une thrombocytopénie ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agissait de thromboses veineuses telles que des thromboses des sinus veineux cérébraux, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles).

#### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

- Fréquent : toux.
- Peu fréquent : éternuement, douleur oropharyngée.

#### **Troubles gastro-intestinaux :**

- Très fréquent : nausées.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

- Peu fréquent : éruption cutanée, hyperhidrose.

#### **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :**

- Très fréquent : myalgie.
- Fréquent : arthralgie.
- Peu fréquent : faiblesse musculaire, douleur dans les extrémités, douleur dorsale.

## Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : fatigue, douleur au point d'injection.
- Fréquent : fièvre, érythème au point d'injection, gonflement au point d'injection, frissons.
- Peu fréquent : asthénie, malaise.

### 7-10-3- Efficacité clinique :

Une étude de phase 3 (COV3001), multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, est actuellement menée aux États-Unis, en Afrique du Sud et dans des pays d'Amérique latine pour évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité d'une dose unique du Janssen COVID-19 Vaccine pour la prévention de la COVID 19 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. L'étude excluait les individus présentant un fonctionnement anormal du système immunitaire résultant d'une condition clinique, les individus sous traitement immunosuppresseur dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes. Les participants présentant une infection VIH stable sous traitement n'étaient pas exclus. Les vaccins autorisés, à l'exception des vaccins vivants, pouvaient être administrés plus de 14 jours avant ou après la vaccination dans l'étude. Les vaccins vivants atténués autorisés pouvaient être administrés plus de 28 jours avant ou après la vaccination dans l'étude.

Au total, 44 325 personnes ont été randomisées en parallèle dans un rapport 1:1 pour recevoir une injection intramusculaire du vaccin de Janssen (21 895) ou un placebo (21 888). Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 58 jours (intervalle : 1-124 jours) après la vaccination.

La population de 39 321 personnes pour l'analyse primaire d'efficacité comprenait 38 059 personnes séronégatives pour le SARS-CoV-2 au départ et 1 262 personnes dont le statut sérologique était inconnu.

Les caractéristiques démographiques et de base étaient similaires chez les individus ayant reçu le Janssen COVID-19 Vaccine et ceux ayant reçu le placebo. Dans la population de l'analyse primaire d'efficacité, parmi les individus qui ont reçu ce vaccin, l'âge médian était de 52,0 ans (extrêmes : 18 à 100 ans) ; 79,7 % (N = 15 646) des individus étaient âgés de 18 à 64 ans [20,3 % (N = 3 984) étaient âgés de 65 ans ou plus] et 3,8 % (N = 755) étaient âgés de 75 ans et plus ; 44,3 % des individus étaient des femmes; 46,8 % étaient originaires d'Amérique du Nord (États-Unis), 40,6 % d'Amérique latine et 12,6 % d'Afrique australe (Afrique du Sud). Au total, 7 830 individus (39,9 %) présentaient au départ au moins une comorbidité préexistante associée à un risque accru d'évolution vers une forme grave de COVID 19 (les comorbidités comprenaient : obésité définie par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (27,5 %), hypertension (10,3 %), diabète de type 2 (7,2 %), infection à VIH stable/bien contrôlée (2,5 %), troubles cardiaques graves (2,4 %) et asthme (1,3 %)). D'autres comorbidités étaient présentes chez 1 % ou moins des individus.

Les cas de COVID 19 ont été confirmés par un laboratoire central sur la base d'un résultat positif de l'ARN viral du SARS-CoV-2 à l'aide d'un test basé sur la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR). L'efficacité du vaccin dans son ensemble et par groupe d'âge clé est présentée dans le tableau 2.

Sous-groupe	COVID-19 Vaccine de Janssen N=19 630		Placebo N=19 691		Efficacité du vaccin en % (IC 95 %) (c)
	Cas covid 19 (n)	Personne- Années	Cas covid 19 (n)	Personne- Années	
<b>14 jours après la vaccination</b>					
Tous les sujets (a)	116	3 116,57	348	3 096,12	66,9 (59,03; 73,40)
18 à 64 ans	107	2 530,27	297	2 511,23	64,2 (55,26; 71,61)
65 ans et plus	9	586,31	51	584,89	82,4 (63,90; 92,38)
75 ans et plus	0	107,37	8	99,15	100 (45,90; 100,00)
<b>28 jours après la vaccination</b>					
Tous les sujets (a)	66	3 102,00	193	3 070,65	66,1 (55,01; 74,80)
18 à 64 ans	60	2 518,73	170	2 490,11	65,1 (52,91; 74,45)
65 ans et plus	6	583,27	23	580,54	74,0 (34,40; 91,35)
75 ans et plus	0	106,42	3	98,06	-

Tableau 15 : analyse de l'efficacité du vaccin contre la **COVID 19** (b) chez les adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 - population de l'analyse primaire d'efficacité.

a : critère d'évaluation co-primaire tel que défini dans le protocole;

b: COVID 19 symptomatique nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 1 signe ou symptôme respiratoire ou 2 autres signes ou symptômes systémiques, tels que définis dans le protocole;

c : les intervalles de confiance pour "Tous les sujets" ont été ajustés pour mettre en œuvre le contrôle de l'erreur de type I pour les tests multiples. Les intervalles de confiance pour les groupes d'âge sont présentés non ajustés.

L'efficacité du vaccin contre la COVID 19 grave est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Sous-groupe	COVID-19 Vaccine de Janssen N=19 630		Placebo N=19 691		Efficacité du vaccin en % (IC 95 %) (b)
	Cas covid 19 (n)	Personne-Années	Cas covid 19 (n)	Personne-Années	
<b>14 jours après la vaccination</b>					
Grave	14	3 125,05	60	3 122,03	76,7 (54,56; 89,09)
<b>28 jours après la vaccination</b>					
Grave	5	3 106,15	34	3082,58	85,4 (54,15; 96,90)

Tableau 16 : analyses de l'efficacité du vaccin contre la COVID 19 (a) grave chez les adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 - population de l'analyse d'efficacité primaire.

a : la détermination finale des cas graves de COVID 19 a été faite par un comité de décision indépendant, qui a également attribué la gravité de la maladie selon la définition des directives de la FDA (Food and Drug Administration des Etats-Unis) ;

b : les intervalles de confiance ont été ajustés pour mettre en œuvre le contrôle de l'erreur de type I pour les tests multiples.

Sur les 14 *versus* 60 cas graves apparus au moins 14 jours après la vaccination dans le groupe Janssen COVID-19 Vaccine *versus* placebo, 2 *versus* 6 ont été hospitalisés. Trois personnes sont décédées (toutes dans le groupe placebo). La majorité des autres cas graves ne remplissaient que le critère de saturation en oxygène (SpO2) de la maladie grave ( $\leq 93\%$  à l'air ambiant).

Avant la levée de l'insu, les analyses supplémentaires, considérées comme post-hoc (ou à posteriori : étude ne présupposant pas l'existence d'une hypothèse expérimentale préalablement définie), des cas positifs utilisant des tests basés sur la RT-PCR, indépendamment de la confirmation par le laboratoire central, confirment généralement les résultats de l'analyse primaire.

Au-delà de 14 jours après la vaccination, 2 *versus* 8 cas de COVID 19 confirmés par des tests moléculaires ont été hospitalisés, respectivement dans le groupe Janssen COVID-19 Vaccine et placebo. Un cas dans le groupe placebo a nécessité une admission en unité de soins intensifs (USI) et une ventilation mécanique. Cette constatation a été confirmée par une analyse post-hoc de toutes les hospitalisations liées à la COVID 19 mettant en œuvre une recherche plus large basée sur toutes les informations disponibles, quelle que soit la source (2 contre 29 cas dans l'ensemble de données étendu).

Les analyses de sous-groupes du critère principal d'efficacité ont montré des estimations de points d'efficacité similaires pour les participants masculins et féminins, ainsi que pour les participants avec et sans comorbidités médicales associées à un risque élevé de COVID 19 grave.



Des analyses exploratoires des sous-groupes sur l'efficacité du vaccin contre la COVID 19 et la COVID 19 grave ont été réalisées pour le Brésil, l'Afrique du Sud et les Etats-Unis (voir tableau 4). Pour les analyses de sous-groupes, tous les cas de COVID 19 accumulés jusqu'à la date limite de l'analyse primaire de l'efficacité, y compris les cas confirmés par le laboratoire central et les cas dont la PCR SARS-CoV-2 d'un laboratoire local est positive et qui attendent toujours la confirmation du laboratoire central, ont été inclus.

	Début	Gravité	
		Covid 19 Estimation ponctuelle (IC 95%)	Covid 19 grave Estimation ponctuelle (IC 95 %)
États-Unis	au moins 14 jours après la vaccination	74,4% (65,00; 81,57)	78,0% (33,13; 94,58)
	au moins 28 jours après la vaccination	72,0% (58,19;81,71)	85,9% (-9,38; 99,69)
Brésil	au moins 14 jours après la vaccination	66,2% (51,01; 77,14)	81,9% (17,01; 98,05)
	au moins 28 jours après la vaccination	68,1% (48,81; 80,74)	87,6% (7,84; 99,72)
Afrique du Sud	au moins 14 jours après la vaccination	52,0% (30,26; 67,44)	73,1% (40,03; 89,36)
	au moins 28 jours après la vaccination	64,0% (41,19; 78,66)	81,7% (46,18; 95,42)

Tableau 17 : résumé de l'efficacité du vaccin contre la Covid 19 et la Covid 19 grave pour les pays avec >100 cas rapportés.

Les échantillons de 71,7 % des cas confirmés par le laboratoire central lors de l'analyse primaire ont été séquencés [États-Unis (73,5 %), Afrique du Sud (66,9 %) et Brésil (69,3 %)]. Parmi les échantillons séquencés, on constate un déséquilibre dans l'exhaustivité de l'ensemble de données entre le Janssen COVID-19 Vaccine et le placebo. Aux États-Unis, 96,4 % des souches ont été identifiées comme étant le variant Wuhan-H1 D614G ; en Afrique du Sud, 94,5 % des souches ont été identifiées comme étant le variant 20H/501Y.V2 (lignée B.1.351) ; au Brésil, 69,4 % des souches ont été identifiées comme étant un variant de la lignée P.2 et 30,6 % des souches ont été identifiées comme étant le variant Wuhan-H1 D614G.

### **7-11- Autorisation conditionnelle**

Ce médicament a été autorisé sous un régime dit "d'autorisation conditionnelle". Cela signifie que des preuves supplémentaires sur ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments examinera les nouvelles informations sur ce médicament au moins une fois par an.

## **8-SINOPHARM**

### **8-1-Introduction**

Le Sinopharm est un vaccin contre la COVID-19, produit par le Beijing Bio-Institute of Biological Products Co Ltd, une filiale du China National Biotech Group (CNBG).

Le 7 mai 2020, L'OMS a autorisé l'utilisation d'urgence du vaccin contre la COVID-19 de Sinopharm, qui peut ainsi être déployé à l'échelle mondiale.

### **8-2-Description et composition**

#### **8-2-1-Description :**

Ce produit est un vaccin inactivé appelé vaccin SARS-CoV-2 (Vero Cell), qui stimule le système immunitaire du corps sans risque de provoquer la maladie. Une fois que les virus inactivés sont présentés au système immunitaire du corps, ils stimulent la production d'anticorps et préparent l'organisme à répondre contre une infection par le SARS-CoV-2 vivant.

Ce vaccin se présente sous forme d'une suspension entièrement liquide, inactivée, avec un adjuvant (hydroxyde d'aluminium, pour booster la réponse du système immunitaire) et sans conservateur en flacons.

#### **8-2-2- Composition :**

Une souche du SRAS-CoV-2 (souche WIV04, numéro d'accès du Centre national des données génomiques de l'Académie chinoise des sciences SAMC133237, et numéro d'accès de GenBank MN996528) a été isolée chez un patient de l'hôpital Jinyintan, à Wuhan.

Le virus a été cultivé dans une lignée cellulaire Véro qualifiée pour la propagation, et le surnageant des cellules infectées a été inactivé par la  $\beta$ -propiolactone.

Après clarification des débris cellulaires et ultrafiltration, une deuxième inactivation par la  $\beta$ -propiolactone a été réalisée. Le vaccin a été adsorbé sur 0,5 mg d'hydroxyde d'aluminium et conditionné en seringues pré-remplies dans une solution saline stérile tamponnée au phosphate de 0,5 ml sans conservateur.

Le groupe placebo ne contenait que de la solution saline stérile tamponnée au phosphate et un adjuvant (hydroxyde d'aluminium). Tous les vaccins et placebos ont été approuvés par les Instituts nationaux de contrôle des aliments et des médicaments de Chine.

### **8-3-Posologie et mode d'administration**

#### **8-3-1-Posologie :**

2 doses (0,5 ml chacune) à un intervalle recommandé de 3 à 4 semaines :

- Dose 1 : à la date de début de vaccination.
- Dose 2 : 21 à 28 jours après la première dose.

Si la deuxième dose est administrée par inadvertance moins de 3 semaines après la première dose, la dose n'a pas besoin d'être répétée, mais si elle est retardée par inadvertance au-delà de 4 semaines, elle doit être administrée dans les plus brefs délais.

### **8-3-2-Mode d'administration:**

Administration intramusculaire (IM), de préférence au niveau du muscle deltoïde. En suivant les étapes ci-dessous :

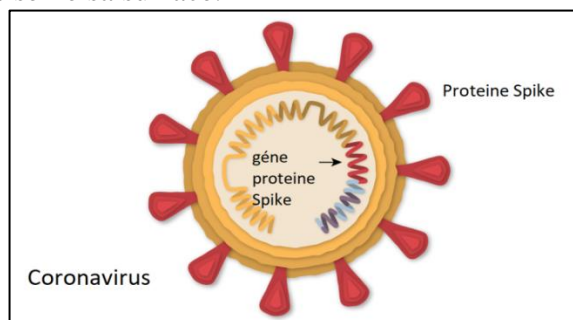
- Le vaccin est prêt à l'emploi, ne pas diluer.
- Inspectez le flacon ou la seringue pré remplie mono dose pour vous assurer que le liquide soit en suspension opalescente, de couleur blanc laiteux.
- Si le précipité stratifié se forme, dispersez-le en secouant.
- Lorsque vous utilisez des flacons de vaccin, prélevez le vaccin du flacon au moment d'administration.
- Utiliser le immédiatement car ce vaccin ne contient aucun agent de conservation.

### **8-4-Conservation et stockage :**

- Pendant les séances de vaccination, les flacons et/ou les seringues pré remplies mono doses doivent être conservé entre +2 et +8 °C et à l'abri de la lumière.
- Ne pas conserver au congélateur.

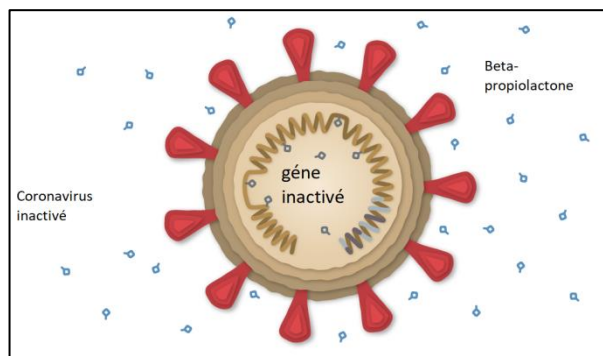
### **8-5-Mode d'action :**

Le BBIBP-CorV (Sinopharm) fonctionne en stimulant le système immunitaire à fabriquer des anticorps contre le coronavirus SARS-CoV-2. Ces anticorps se fixent aux protéines virales, telles que les protéines dites Spike qui parsème sa surface.



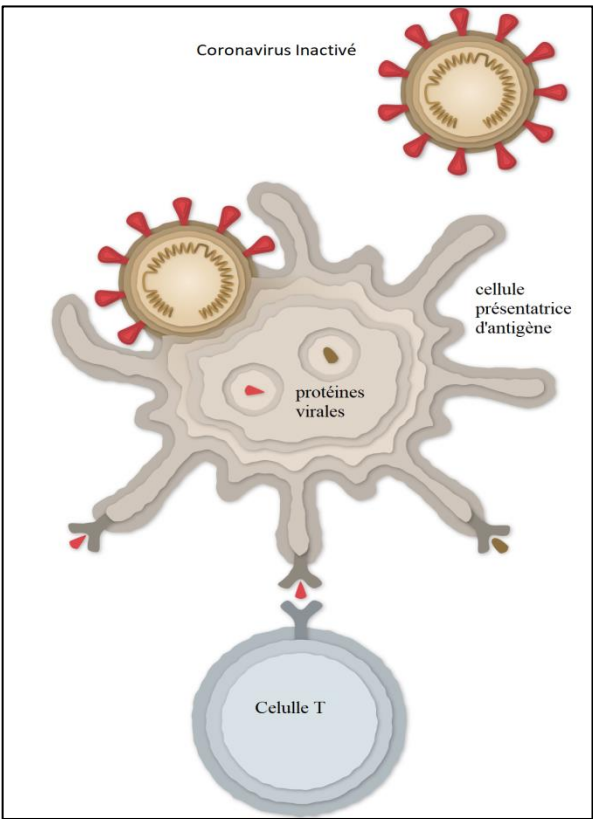
Pour créer ce vaccin, les chercheurs de l'Institut de Pékin ont obtenu trois variantes du coronavirus de patients dans des hôpitaux chinois. Ils ont choisi l'une des variantes car elle était capable de se multiplier rapidement dans des cellules rénales de singe cultivées dans des réservoirs de bioréacteurs.

Une fois que les chercheurs ont produit d'importants stocks de coronavirus, ils les ont aspergés d'un produit chimique appelé bêta-propiolactone. Ce composé a désactivé les coronavirus en se liant à leurs gènes. Les coronavirus inactivés ne pouvaient plus se répliquer. Mais leurs protéines, y compris les pointes, sont restées intactes.



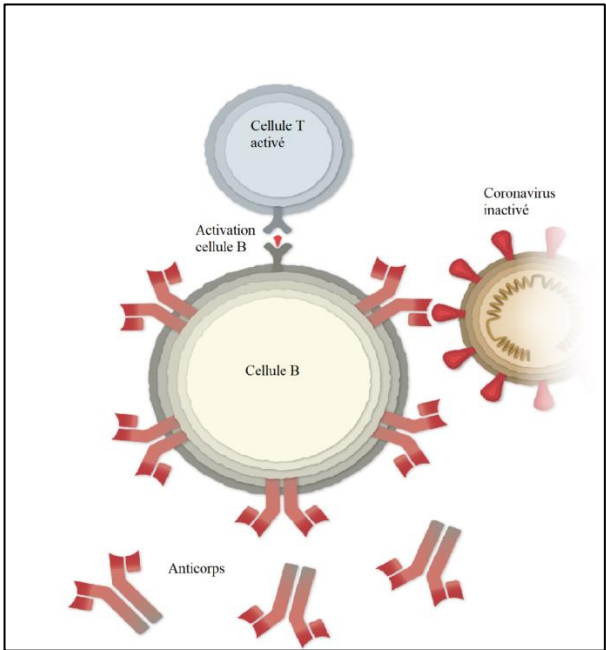
Les chercheurs ont ensuite retiré les virus inactivés et les ont mélangés avec une infime quantité d'un composé à base d'aluminium appelé adjuvant. Les adjuvants stimulent le système immunitaire pour augmenter sa réponse à un vaccin.

Parce que les coronavirus du BBIBP-CorV sont inactivés, ils peuvent être injectés dans le bras sans provoquer la Covid-19. Une fois à l'intérieur du corps, certains des virus inactivés sont engloutis par un type de cellule immunitaire appelée cellule présentatrice d'antigène. Cette cellule présentatrice affiche certains des fragments du coronavirus à sa surface. Une cellule T dite auxiliaire peut détecter le fragment. Si le fragment s'insère dans l'une de ses protéines de surface, la cellule T devient activée et peut aider à recruter d'autres cellules immunitaires pour répondre au vaccin.

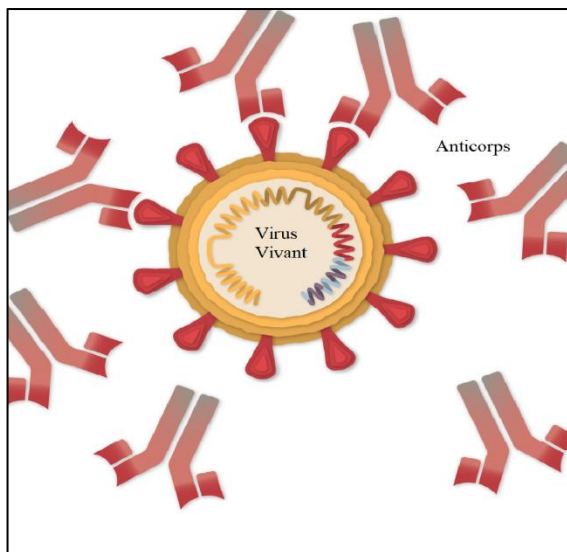


Un autre type de cellule immunitaire, appelée cellule B, peut également rencontrer le coronavirus inactivé. Les cellules B ont des protéines de surface dans une grande variété de formes, et quelques-unes pourraient avoir la bonne forme pour s'accrocher au coronavirus. Lorsqu'une cellule B se verrouille, elle peut attirer une partie ou la totalité du virus à l'intérieur et présenter des fragments de coronavirus à sa surface.

Une cellule T auxiliaire activée contre le coronavirus peut s'accrocher au même fragment. Lorsque cela se produit, la cellule B est également activée. Elle prolifère et déverse des anticorps qui ont la même forme que leurs protéines de surface.



Une fois vacciné avec BBIBP-CorV, le système immunitaire peut répondre à une infection par des coronavirus vivants. Les cellules B produisent des anticorps qui adhèrent aux envahisseurs. Les anticorps qui ciblent la protéine SPIKE peuvent empêcher le virus de pénétrer dans les cellules. D'autres types d'anticorps peuvent bloquer le virus par d'autres moyens.



## **8-6-Essais cliniques**

### **8-6-1-Phase 1 et 2 :**

#### **8-6-1-1- Effets indésirables :**

Il s'agit d'une étude randomisée, double aveugle contrôlée qui a concerné des volontaires sains âgés de 17 à 59 ans en nombre de 96 pour la phase I et 224 pour la phase II. Parmi les 320 volontaires randomisés, l'âge moyen était de 42,8 ans et le sexe ratio à 1,6 (F/H). Les effets indésirables à J7 se sont produits chez 3 (12,5 %), 5 (20,8 %), 4 (16,7 %) et 6 (25,0 %) volontaires dans le groupe placebo, et les groupes vaccinés (N=24 par groupe) à faible dose, à moyenne dose et à forte dose, respectivement, dans l'essai de phase 1. Pour la phase 2, les volontaires ont reçu la dose moyenne en deux schémas, J0 et J14 (N=84 vaccinées) et puis J0 et J21 (N=84 vaccinées); les effets indésirables recensés à cette étape chez les 4 groupes sont respectivement 5 (6,0%), 4 (14,3 %), 16 (19,0%) et 5 (17,9 %). L'effet indésirable le plus courant était la douleur au site d'injection, suivie par la fièvre et aucun effet indésirable grave n'a été enregistré.

A l'issue des phases I/II, le vaccin anti-SARS-Cov 2 à virus inactivé, a montré un faible taux d'effets indésirables et une bonne immunogénicité.

#### **8-6-1-2- Pharmacodynamie :**

Parmi les 320 patients randomisés (âge moyen : 42,8 ans ; 200 femmes [62,5 %]), tous ont terminé l'essai jusqu'à 28 jours après la vaccination complète.

Les titres géométriques moyens d'anticorps neutralisants dans les groupes à faible, moyenne et forte dose au jour 14 après 3 injections étaient respectivement de 316 (IC95, 218-457), 206 (IC95%, 123-343) et 297 (IC95%, 208-424) dans l'essai de phase 1, et de 121 (IC95%, 95-154) et 247 (IC95%, 176-345) au jour 14 après 2 injections chez les participants ayant reçu le vaccin aux jours 0 et 14 et aux jours 0 et 21, respectivement, dans l'essai de phase 2.

Aucune réponse immunitaire humorale (production d'anticorps neutralisants) n'a été observée chez les participants ayant reçu l'adjuvant seul.

### **8-6-2-Phase 3 :**

La phase III des essais Cliniques a eu lieu en Argentine, Bahreïn, Egypte, Maroc, Pakistan, Pérou et Émirats arabes unis (EAU), avec plus de 60 000 participants tous pays confondus. Ces essais concluent une efficacité de 79 %, et évaluent les effets indésirables comme tel :

#### **Événements locaux :**

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) :  
Douleur au site d'injection
- Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) :  
Rougeur, gonflement, induration, démangeaisons

#### **Événements systémiques :**

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) :  
Mal de crâne
- Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) :  
Fièvre, fatigue, myalgie, arthralgie, toux, dyspnée, nausées, diarrhée, prurit
- Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) :  
Vertiges, anorexie, douleur oropharyngée, dysphagie, écoulement nasal, constipation, hypersensibilité
- Rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) :  
Léthargie, somnolence, difficulté à s'endormir, éternuements, rhinopharyngite, congestion nasale, gorge sèche, grippe, hypoesthésie, douleur dans les membres, palpitations, douleur abdominale, éruption cutanée, muqueuse cutanée anormale, acné, ophtalmodynie, oreille , inconfort, lymphadénopathie
- Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) :  
Frissons, dysfonctionnement du goût, perte du goût, paresthésie, tremblements, trouble de l'attention, épistaxis, asthme, irritation de la gorge, amygdalite, inconfort physique, douleur cou , douleur à la mâchoire, boule au cou, ulcères buccaux, maux de dents, troubles de l'œsophage, gastrite, décoloration fécale, ophtalmodynie, vision floue, irritation des yeux, mal d'oreille, tension, hypertension, hypotension, incontinence urinaire, retard menstruation
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :  
Anaphylaxie

# **CHAPITRE IV :**

## **ACTUALITES DES VACCINS ANTI-COVID 19**

## **1-AMPLEUR DES EFFETS SECONDAIRES DES VACCINS ANTI-COVID 19**

Cette question est difficile, car il est certain que comme toujours, de nombreux effets secondaires ne sont pas déclarés ni par les médecins, ni par les familles ni par les patients. Dans cette partie, on résume les effets reconnus par les institutions officielles américaines (Vaers pour les USA) et européennes (Eudravigilance de l'agence européenne du médicament).

### **Pour l'UE (Angleterre exclue) : Les effets secondaires dont des décès sont nombreux Plus de 10 000 Européens tués par les vaccins Covid-19 selon les données officielles de l'UE. (74)**

La base de données européenne des rapports de réactions médicamenteuses présumées est EudraVigilance, qui suit également les rapports faisant état d'accidents et de décès à la suite des « vaccins » expérimentaux Covid-19.

*EudraVigilance est un système conçu pour recueillir des rapports d'effets secondaires suspects. Ces rapports sont utilisés pour évaluer les avantages et les risques des médicaments lors de leur développement et pour surveiller leur innocuité après leur autorisation dans l'Espace économique européen (EEE) ».*

• **État des lieux au 8 mai 2021 sur les effets secondaires des vaccins anti-Covid en UE.**  
**Leur rapport du 8 mai 2021 fait état de 10 570 décès et 405 259 complications** à la suite d'une des quatre injections expérimentales de Covid-19. Chaque catégorie d'incidents est notée avec le nombre de personnes malades et le nombre de décès.

**PFIZER : Tozinameran (code BNT162b2, Comirnaty) de BioNTech/ Pfizer**  
5 368 décès et 170 528 incidents au 08/05/2021.

**MODERNA**  
Réactions totales pour le vaccin expérimental d'ARNm-1273 (CX-024414) de Moderna : 2 865 décès et 22 985 effets secondaires au 08/05/2021.

**ASTRAZENECA**  
Réactions totales pour le vaccin expérimental AZD1222/VAXZEVRIA (CHADOX1 NCOV-19) d'Oxford/AstraZeneca : 2 102 décès et 208 873 complications au 08/05/2021.

**JANSSEN**  
Réactions totales pour le vaccin expérimental COVID-19 JANSSEN (AD26.COVS. S) de Johnson & Johnson : 235 morts et 2873 complications au 08/05/2021.



On peut étudier la base de données par pathologie comme sur ce tableau et voir l'augmentation rapide du nombre d'effets secondaires et de décès avec la mise à jour du 22 MAI :

Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments

**Rapport quotidien sur les effets secondaires graves des vaccins Covid-19**

État des données: 07.05.2021

Sources des données (Liens, voir annexe)

Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments

Effets secondaires signalés total : 404'555

Décès signalés 6'786

Déclaration	Nombre	BioNTec	AstraZeneca	Moderna	Janssen
Perte de connaissance	6917	42,2%	46,09%	10,7%	1,01%
Covid-19	6863	82,09%	10,88%	8,18%	0,85%
Thrombose	5406	28,84%	56,62%	8,31%	8,23%
Exanthème	5015	54,1%	35,98%	9,92%	-
Saignements	4920	32,54%	57,46%	8,48%	4,52%
Paralysie	3856	55,21%	28,76%	14,39%	1,63%
Accident vasculaire cérébral	3421	41,95%	39,84%	13,65%	4,56%
Embolie	3178	34,77%	51,26%	9,06%	4,91%
Infarctus	1738	43,9%	37,63%	14,44%	4,03%
Thrombocytopénie	1617	23,56%	66,11%	7,3%	3,03%
Insuffisance cardiaque	1141	50,66%	22,17%	25,59%	1,58%
Cécité	499	33,27%	48,7%	13,6%	4,41%
Problèmes rénaux	490	48,98%	26,73%	22,65%	1,63%
Mort subite	400	64,66%	22,56%	12,78%	-
Angine de poitrine	399	45,36%	45,11%	8,52%	1%
Insuffisance pulmonaire	360	53,61%	14,17%	29,44%	2,78%
Palpitations cardiaques	352	38,92%	45,45%	14,2%	1,42%
Insuffisance respiratoire	307	44,95%	18,89%	34,2%	1,95%
Perte enfant en début de grossesse	82	62,5%	21,25%	14,58%	1,67%

Tableau 18 : Répartition Els des vaccins anti-Covid 19 en Europe

Des scientifiques allemands disent avoir compris pourquoi certains vaccins COVID-19 peuvent provoquer des caillots sanguins inhabituels dans de rares cas.

L'équipe de scientifiques de l'Université Goethe de Francfort, en Allemagne, a déclaré mercredi que le mécanisme d'administration des vaccins AstraZeneca et Johnson & Johnson était responsable de la formation de caillots sanguins après la vaccination.

Les quatre vaccins COVID-19 largement utilisés en Occident fonctionnent en délivrant un morceau de code génétique dans le corps. Cela apprend au corps à créer une partie inoffensive du virus, ce qui déclenche une réponse immunitaire. Le corps peut alors organiser la même réponse s'il détecte plus tard le vrai virus.

Les vaccins qui utilisent la technologie de l'ARNm, y compris ceux de Pfizer et de Moderna, livrent le matériel génétique à la partie fluide de la cellule. Les vaccins à base d'adénovirus, tels que ceux de J&J et d'AstraZeneca, le transmettent à la partie centrale de la cellule, appelée noyau, ont déclaré les scientifiques dans une étude, qui n'a pas été examinée par d'autres experts lors d'un examen par les pairs.

Selon les scientifiques, c'est là que réside le problème. Pendant que la partie inoffensive du virus est fabriquée dans le noyau, des morceaux de matériel génétique peuvent se briser, créant des protéines « mutantes » qui quittent la cellule et voyagent dans le corps. Les parois des vaisseaux sanguins réagissent à ces protéines, ce qui déclenche la formation de caillots sanguins, ont-ils déclaré.

Les caillots sanguins inhabituels, en particulier dans le cerveau, sont un effet secondaire très rare des deux vaccins, selon les régulateurs. Pour le vaccin d'AstraZeneca, 86 cas de caillots sanguins inhabituels ont été signalés sur 25 millions de personnes qui avaient reçu le vaccin au 22 mars, selon l'Agence européenne des médicaments. Pour le vaccin de J&J, il y avait eu huit rapports de caillots sanguins graves au 13 avril, lorsque plus de 7 millions de personnes avaient reçu le vaccin, selon l'EMA.

Les jeunes femmes ont eu des caillots plus souvent que les autres groupes. Les scientifiques ont suggéré que les personnes âgées sont moins susceptibles d'avoir des caillots en partie parce que leurs réponses immunitaires sont plus faibles. Ils ont ajouté que les femmes ont naturellement des réponses immunitaires plus fortes que les hommes.

L'hypothèse des scientifiques allemands n'a pas été prouvée. Des chercheurs de l'Université de Bristol ont déclaré en octobre que la protéine fabriquée par le vaccin à l'intérieur des cellules humaines reflétait avec précision les instructions génétiques.

D'autres hypothèses existent également. La première est que les cellules sanguines du corps qui provoquent la coagulation, appelées plaquettes, sont « activées » après la vaccination et provoquent des caillots.

Jonathan Ball, professeur de virologie moléculaire à l'Université de Nottingham, a déclaré jeudi à Insider dans un communiqué que la nouvelle recherche posait une "hypothèse vraiment intéressante".

Les données soulignent que la production de protéines de pointe mutantes "pourrait bien se produire", a-t-il déclaré.

"Mais cela ne fournit pas de lien concret avec la promotion de la coagulation sanguine. Néanmoins, c'est certainement quelque chose qui mérite d'être étudié plus avant", a ajouté Ball.

Rolf Marschalek, professeur à l'Université Goethe qui a participé à la recherche, a déclaré que le groupe avait déjà été en contact avec J&J, selon le Financial Times. J&J "essaye d'optimiser son vaccin maintenant", a-t-il déclaré au FT.

Marschalek a déclaré qu'AstraZeneca n'avait pas encore été en contact.

Janssen, l'unité pharmaceutique de J&J qui a produit le vaccin, a déclaré dans une déclaration à Insider : « Nous soutenons la poursuite des recherches et de l'analyse de cet événement rare alors que nous travaillons avec des experts médicaux et des autorités sanitaires mondiales. Nous sommes impatients d'examiner et partageant les données au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles, et, actuellement, nous pensons qu'il est trop tôt pour tirer des conclusions. »

Un porte-parole d'AstraZeneca a déclaré à Insider : "Nous continuons de travailler avec les régulateurs, les organismes de recommandation et la communauté scientifique du monde entier pour mieux comprendre l'épidémiologie et les mécanismes possibles derrière ces événements extrêmement rares."

## 2- COMPARAISON ENTRE VACCINS ANTI-COVID 19 ET VACCIN H1N1

Un tableau publié par l'EMA en Avril 2021 permet de se faire une idée du nombre d'injections par type de substance générique et la comparaison avec le vaccin H1N1 et on constate que le nombre d'incidents signalés pour ces produits, dont les essais thérapeutiques ne sont pas terminés, est beaucoup plus élevé que pour le vaccin H1N1

Effets secondaires et décès vaccins Covid (03/04/2021)				
	Nombre de Vaccinations (02/04/2021)	Nombre de cas D'effets déclarés (03/04/2021)	Nombre de Décès (03/04/2021)	Vaccination Depuis
<b>Pfizer</b>		127789	3529	Decembre 2020
<b>Moderna</b>		11545	1475	Janvier 2021
<b>ASTRAZENECA</b>		133310	976	Janvier 2021
<b>JANSSEN</b>	113.25 millions	137	20	Avril 2021
<b>Total</b>	113.25 millions	272781	6000	
<b>x100*</b>		24.08%	0.53%	
Vaccins H1N1 (2009)				
	Nombre de Vaccinations	Nombre de cas D'effets déclarés	Nombre de Décès	Vaccination Depuis
<b>H1N1 (2009) Pandemix + Celvapan + Focetria</b>	36 millions	14268	176	4,5 mois
<b>x100*</b>		3.96%	0.05%	
* selon une étude interne des Health Human Services et de Harvard, moins de 1 % des effets secondaires des vaccins sont signalés. <a href="https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf">https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf</a>				
Sources : <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> (données vaccins covid) <a href="https://ansm.sante.fr/va/ansm_site/storage/original/application/e41f68fbee043b89e11c740dac52d2e1.pdf">https://ansm.sante.fr/va/ansm_site/storage/original/application/e41f68fbee043b89e11c740dac52d2e1.pdf</a> (données vaccins H1N1) <a href="https://ourworldindata.org/grapher/cumulative-covid-vaccinations?time=latest">https://ourworldindata.org/grapher/cumulative-covid-vaccinations?time=latest</a> (nombre de vaccinations European Union + United Kingdom) <a href="https://cv19.fr">https://cv19.fr</a> pour plus de détails				

Tableau 19 : Comparaison entre vaccins anti-Covid 19 et vaccin H1N1.

effets secondaires vaccins covid Le 09/04/2021							
Pfizer + Moderna +Astrazeneca							
	Nombre de vaccinations	Nombre de cas d'effets déclarés	Nombre de décès	Cas France	Cas de désordres du système nerveux	Avortements spontanés	Vaccination depuis
Covid Pfizer-BioNTech (ARN)	Eudravigilance rapporte principalement les cas Européens et certains cas graves Hors Europe	134606	3760	14094	59021	104	3 mois
VACCINE MODERNA (ARN) (CX-024414)		13426	1801	818	5738	21	3 mois
VACCINE AZTRAZENECA (ADN) (CHADOX1 NCOV-19)		150863	1086	10403	92040 (+90%)	21	2 mois
TOTAL	Europe : 65 millions de doses	299895 (+51%)	6647 (+45%)	25315 (+47%)	156799 (+57%)	146 (+76%)	
un vaccin traditionnel Vaccin H1N1 sur le même site depuis 11 ans							
PANDEMRIX (H1N1)	61 Millions de doses	14984 soit 20 fois moins	368 soit 18 fois moins	825	6507	59	11 ans
* évolution entre 20/03 au 9/04 soit 3 semaine							
Comparaison : un vaccin traditionnel Vaccin H1N1 (2009)							
rapport ANSM 2010	Nombre de vaccinations	Nombre de cas d'effets déclarés	Nombre de décès	Vaccination depuis			
H1N1 (2009) pandermix + celvapan + focetria	36 millions (72 millions de doses)	14268 (396/M)	176(4,9/M)	4,5 mois			

Tableau 20 : Comparaison entre les vaccins anti-Covid 19 et vaccins anti H1N1 selon la fréquence des Els

### 3-EN FRANCE

Des chiffres sont disponibles sur l'ANSM :

Ils sont submergés par les témoignages de centres de vaccination qui demandent de ne pas remonter les incidents vaccinaux car débordés par les déclarations. Par exemple :

**Vaccins Covid-19 : environ 4 000 déclarations d'effets secondaires en Limousin** : un exemple publié le 24/05/2021(76) : Stéphane Lefèvre, selon l'article du *Populaire* :

« Depuis début 2021, c'est un afflux inédit pour le Centre régional de pharmacovigilance de Limoges qui recueille tous les signalements d'effets indésirables des médicaments. Parmi eux, un des 34 cas français de thrombose atypique liée à l'injection du vaccin AstraZeneca.

(...) Plus précisément **4 000 en quatre mois et demi** (sur 283 000 personnes ayant reçu une ou deux doses de vaccin en Limousin) : un record pour cette structure qui recueille les déclarations des effets indésirables des médicaments et fait remonter ses observations à l'Agence nationale de sécurité du médicament, l'ANSM. Plus de la moitié des déclarations en attente ».

« En temps normal, on en reçoit **environ 1 200 par an**, dont à peine dix notifications pour des vaccins "classiques" », compare le Pr Laroche, responsable du centre.

Sur les 4 000, le CRPV a pu en saisir 1 200 dans la base, en a traité 400 autres en attente d'enregistrement. Il lui reste plus de la moitié à gérer. « Mais on trie tous les jours les déclarations reçues, par priorité, afin de ne pas laisser passer des effets secondaires graves. Notre stock de retard concerne surtout les signalements pour des effets indésirables ordinaires ».

Des effets dits « graves » pour 25% des déclarations, proportion semblable au niveau national.

« Parmi les effets déjà sous surveillance spécifique, l'analyse d'un nouveau cas d'hémophilie acquise (apparition d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII de la coagulation) sur cette période, portant le total à 3 cas depuis le début de la vaccination», confirme que cet effet indésirable très rare constitue un "signal potentiel", note l'ANSM. "Le rôle du vaccin dans la survenue d'une hémophilie acquise ne peut être exclu à ce stade". Ces cas sont survenus dans un délai de quelques jours à un mois, chez des personnes âgées de plus de 75 ans.

Cet effet très rare ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque du vaccin (Comirnaty) des laboratoires américain et allemand, assure l'ANSM. Dans la population générale, cette pathologie est très rare (fréquence de 1 à 1,5 cas par million d'individu par an) et touche le plus souvent des patients de plus de 60 ans, explique-t-elle

(...) Parmi les effets indésirables notables, le CRPV de Limoges a surtout enregistré un des 34 cas de thromboses de localisation atypique (cérébrale, intestinale) recensés en France, à la suite du vaccin AstraZeneca, et ayant entraîné 11 décès. Le cas limousin n'a pas été mortel ».

À côté de ce cas marquant, **tachycardie**, **zona**, **hypertension artérielle**, **paralysie faciale**, **urticaire** font partie des autres conséquences non répertoriées dans la notice des produits. **Toute hospitalisation est aussi intégrée dans les 25% d'effets graves.**

« Notre travail consiste à déterminer si c'est le vaccin qui est à l'origine d'un problème de santé ou s'il y a d'autres explications possibles ».

« Quand le cas est plus compliqué, cela va d'une demi-journée à une journée, le temps de documenter le cas, de recontacter la personne pour qu'elle nous raconte son histoire, d'aller chercher des informations médicales pour un dossier clinique complet. Il faut que tout soit précis afin de justifier une éventuelle décision sanitaire ».

#### **Un appel à des déclarations plus ciblées**

Si Mme Laroche se réjouit de la participation massive, elle appelle à des déclarations plus ciblées sur les effets « graves, très gênants ou méconnus ». Une pertinence nécessaire pour garantir la réactivité de la surveillance vaccinale.

*(\* Il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance en France : c'est ce réseau territorial qui alimente l'ANSM, l'agence du médicament française.*

#### **Les déclarations dans le détail**

« Répartition géographique : 80% des déclarations reçues par le CRPV de Limoges sont originaires de Haute-Vienne, 15% de Corrèze et 5% de Creuse.

**Répartition par vaccin** : 78% des 1 600 déclarations traitées concernent le vaccin Pfizer, 18% AstraZeneca et 4% Moderna et Janssen.

**Répartition par profil de déclarant** : 74% des remontées viennent de patients et 26% de professionnels de santé.

**Répartition par moyen de signalement** : 25% des déclarations reçues par le CRPV passent par le portail national mis en place par le ministère de la Santé. La majorité arrive par mail ou courrier avec l'envoi de la fiche de suivi et de déclaration d'événements indésirables éditée par le CRPV Limousin et remise à chaque patient vacciné. Une initiative locale qui a fortement incité à participer à la déclaration ».

D'autres centres régionaux font état de débordements du même genre comme celui de Toulouse.

## **Toulouse. Vaccins Covid : les déclarations d'effets indésirables explosent (lejournaltoulousain.fr)**

Et les inquiétudes sur l'avenir de la fertilité des jeunes femmes seront à approfondir rapidement car les fausses couches se sont multipliées en Grande-Bretagne pendant la période d'accélération de la vaccination. Les troubles menstruels sont aussi signalés par de nombreuses femmes. (77) Quant aux inquiétudes sur la fertilité, il importera d'y revenir.



Un rapport publié par l'ANSM le 16 Juillet 2021 concernant la vaccination en France et les vrais effets secondaire dévoilés par cette agence conclurait que sur les 45.779.000 injections réalisés jusqu'au 08 Juillet 2021, 33.296 cas d'EIs ont été déclarés. La majorité de ces EIs (environ 33.000 cas d'EIs) ont été attendu et non grave. Le vaccin Pfizer (le plus utilisé en France) semblait le plus paisible avec 64 cas de myocardites et 111 cas de péricardites. La majorité des patients atteints par ces inflammations rares sont en cours de rétablissement ou totalement rétabli

Quant à son homologue Américain, le vaccin Moderna a causé 7 cas de myocardites et 13 cas de péricardites.

Le plus inquiétant c'est d'avoir marqué trois cas graves de polyarthrite rhumatoïde et trois cas de néphropathie glomérulaire. Ces cas font l'objet d'une surveillance spécifique.

Pour le vaccin britannique AstraZeneca, l'ANSM a marqué que la majorité des patients ont eu des EIs bénins généralement sous forme de syndromes pseudo-grippaux, fièvre, courbatures et maux de tête.

Aussi, l'agence a eu 53 cas de troubles thromboemboliques dont 13 mortelles.

Le dernier vaccin qui a été beaucoup mis sous les tables pour ses effets, Janssen du laboratoire Johnson & Johnson, a causé 243 cas d'EIs dont 4 syndromes de Guillain-Barré.

#### **4- AUX USA(78)**

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a lié le vaccin contre le coronavirus Pfizer à quatre événements préoccupants mardi. Cependant, l'organisme américain de surveillance des drogues a souligné qu'il n'y avait actuellement aucune preuve d'un lien de causalité.

La FDA utilise régulièrement des méthodes de dépistage pour surveiller l'innocuité des vaccins COVID-19 et évaluer les IAE liés à ces vaccins.

L'une de ces méthodes, appelée surveillance en temps quasi réel, a détecté quatre IAE potentiels dans la base de données des demandes de soins de santé de Medicare de personnes âgées de 65 ans et plus qui avaient reçu le vaccin Pfizer/BioNTech COVID-19.

Les quatre AEI potentiels sont l'embolie pulmonaire (un vaisseau sanguin bloqué dans vos poumons), l'infarctus aigu du myocarde (une crise cardiaque), la thrombocytopénie immunitaire (un trouble sanguin) et la coagulation intravasculaire disséminée (une condition dans laquelle des caillots sanguins se forment dans tout le corps).

"Les méthodes de dépistage n'ont pas identifié ces IAE après vaccination chez les personnes de 65 ans et plus ayant reçu les deux autres vaccins COVID-19 autorisés", a noté la FDA.

L'autorité pharmaceutique a souligné que le développement n'est pas une cause de préoccupation.

La FDA a indiqué qu'elle "partageait les conclusions initiales de cette étude de sécurité dans un esprit de transparence mais ne pensait pas qu'il y ait lieu de s'inquiéter". (79)

#### **Selon les rapports officiels des CDC et du fichier VAERS organisme officiel fédéral.**

Aux États-Unis, 268,4 millions de doses de vaccin Covid avaient été administrées au 14 mai. Cela comprend 115 millions de doses du vaccin Moderna, 144 millions de doses de Pfizer et 9 millions de doses du vaccin Covid Johnson & Johnson (J&J).

Le nombre d'effets indésirables signalés à la suite des vaccins Covid a dépassé les 200 000, selon les données publiées le 21 MAI par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Les données proviennent directement des rapports soumis au Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).

VAERS est le principal système financé par le gouvernement pour signaler les effets indésirables des vaccins dans les rapports américains soumis à VAERS nécessitent une enquête plus approfondie avant qu'une relation causale puisse être confirmée.

Entre le 14 décembre et le 14 mai 2021, le Vaers a dénombré 227,805 reports d'effets indésirables suivant les vaccins anticovid, dont **4,201 morts et 18,528 incidents cotés sérieux** (Megan Redshaw le 21 mai 2021).

Les dernières données des CDC montrent que les rapports d'événements indésirables après les vaccins COVID sont de **943 chez les 12 à 17 ans**. Sur les 4 201 décès signalés au 14 mai, 23% se sont produits dans les 48 heures suivant la vaccination, 16% se sont produits dans les 24 heures et 38% chez les personnes tombées malades dans les 48 heures suivant leur vaccination.

Les données VAERS montrent :

- 20% des décès étaient liés à des troubles cardiaques,
- 54% des personnes décédées étaient des hommes, 44% étaient des femmes et les autres rapports de décès n'incluaient pas le sexe du défunt.
- L'âge moyen du décès était de 74,7 ans et les décès les plus jeunes signalés comprennent deux jeunes de 15 ans (VAERS I.D. 1187918 et 1242573) et un jeune de 16 ans (VAERS I.D. 1225942).
- D'autres décès chez des enfants de moins de 16 ans ont été signalés et n'ont pu être confirmés ou contenaient des erreurs évidentes.

Au 14 mai, 1 140 femmes enceintes avaient signalé des effets indésirables liés aux vaccins Covid, dont 351 cas de fausse couche ou de naissance prématurée.

Sur les 2 275 cas signalés de paralysie faciale de Bell, 51% ont été signalés après les vaccinations Pfizer-BioNTech, 42% après la vaccination avec le vaccin Moderna et 192 cas, soit 10%, des cas de paralysie de Bell ont été signalés conjointement avec J&J.

Il y a eu 195 rapports du syndrome de Guillain-Barré avec 40% de cas attribués à Pfizer, 38% à Moderna et 26% à J&J.

Il y avait 65 854 rapports d'anaphylaxie avec 38% des cas attribués au vaccin de Pfizer, 51% à Moderna et 11% à J&J.

Il y a eu 3 758 rapports de troubles de la coagulation et d'autres affections connexes. De ce nombre, 1468 rapports ont été attribués à Pfizer, 1093 rapports à Moderna et 1 093 rapports à J&J.

Selon l'article du [Childrenshealthdefense.org](https://www.childrenshealthdefense.org) qui commente ces résultats :

« Les vaccins COVID pourraient ne pas fonctionner pour des millions de personnes atteintes de maladies sous-jacentes. Certains experts remettent en question la recommandation des CDC selon laquelle les personnes immunodéprimées se font vacciner après que de nouvelles recherches 15% à 80% des personnes atteintes de troubles de santé sous-jacents et celles qui prennent des médicaments immunosuppresseurs montent peu d'anticorps, voire aucun, contre les vaccins COVID.

Pourtant, les lignes directrices actuelles des CDC indiquent que les personnes dont le système immunitaire est affaibli devraient être vaccinées contre le COVID même si « aucune donnée n'est disponible pour établir l'innocuité et l'efficacité du vaccin COVID dans ces groupes » car les personnes dont le système immunitaire est affaibli ou celles qui prennent des immunosuppresseurs pour une affection médicale ont été en grande partie exclues des essais cliniques sur les vaccins ».

« Dr Meryl Nass, un médecin de médecine interne, a déclaré qu'il est de la responsabilité des CDC de déterminer les risques et les avantages de chaque vaccin pour différents groupes de personnes. Pour les vaccins COVID, a dit Nass, les CDC n'ont pas publié cette information, ou dire au public quels groupes pourraient être à un risque plus élevé de subir une réaction indésirable qui l'emporte de loin sur tout avantage potentiel ».

### **Responsabilité de l'employeur qui exigerait le vaccin aux USA**

Les employeurs pourraient être tenus responsables de « toute réaction indésirable » s'ils imposaient la vaccination anti-Covid.

« Si vous exigez que vos employés soient vaccinés comme condition d'emploi (c.-à-d. pour des raisons liées au travail), toute réaction indésirable au vaccin Covid-19 est liée au travail. L'effet indésirable est consigné s'il s'agit d'un nouveau cas en vertu du 29 CFR 1904.6 et répond à un ou plusieurs des critères généraux d'enregistrement en 29 CFR 1904.7.

« À l'inverse, l'OSHA(80) a déclaré qu'elle exercera un pouvoir discrétionnaire en matière d'application de la loi et qu'elle n'exigera pas que des effets indésirables soient consignés lorsqu'un employeur « recommande » seulement aux employés de recevoir le vaccin, tout en notant que pour que ce pouvoir discrétionnaire s'applique, le vaccin doit être véritablement volontaire ».

Pour déterminer si un vaccin est « volontaire », le site Web indique que :

« Le choix d'un employé d'accepter ou de rejeter le vaccin ne peut avoir d'incidence sur sa cote de rendement ou son avancement professionnel » et qu'un « employé qui choisit de ne pas recevoir le vaccin ne peut subir de répercussions de ce choix ».

### **Commentaire du Children's Health Defense sur le drame du musicien Eric Clapton :**

Eric Clapton blâme la propagande pour de graves réactions indésirables à AstraZeneca. Le 17 mai, *The Defender* a rapporté qu'Eric Clapton, 76 ans, a subi une grave réaction indésirable après avoir reçu le vaccin Covid d'AstraZeneca qui l'a laissé craindre qu'il ne rejoue plus jamais.

« Inutile de dire que les réactions ont été désastreuses, mes mains et mes pieds étaient gelés, engourdis ou brûlants, et à peu près inutile pendant deux semaines. Je craignais de ne plus jamais jouer, a dit Clapton. « Mais la propagande a dit que le vaccin était sans danger pour tout le monde ».

Quelques jours après les critiques de Clapton sur la « propagande » vaccinale, le *Wall Street Journal* a rapporté que les fabricants de vaccins américains parrainent des campagnes publicitaires ciblant environ un tiers des Américains qui hésitent à se faire vacciner contre le Covid.

Pfizer, Moderna, Regeneron et d'autres sociétés pharmaceutiques parrainent des annonces à la télévision, à la radio et sur les médias sociaux louant les vaccins et les médicaments Covid dans le but d'augmenter les vaccinations. Contrairement aux annonces pour les médicaments où les noms de marque sont présentés, les annonces générales « get the vaccine » n'ont pas à suivre les lignes directrices légales, qui comprennent la liste des effets secondaires potentiels du médicament.

### **74 jours et le comptage, CDC ignore les enquêtes du Défenseur**

Selon le site Web des CDC :

« Les CDC font le suivi de tout rapport de décès afin de demander des renseignements supplémentaires et d'en apprendre davantage sur ce qui s'est produit et de déterminer si le décès est le résultat du vaccin ou s'il n'est pas lié ».

« Le 8 mars, *The Defender* a communiqué avec les CDC pour lui poser une liste écrite de questions sur les décès et les accidents signalés liés aux vaccins COVID. Après des tentatives répétées, par téléphone et par courriel, d'obtenir une réponse à nos questions, un spécialiste des communications de santé du Groupe de travail sur les vaccins des CDC nous a contactés le 29 mars, soit trois semaines après notre enquête initiale.

La personne a reçu notre demande d'information de VAERS, mais a dit qu'elle n'avait jamais reçu notre liste de questions, même si les employés à qui nous avons parlé à plusieurs reprises ont déclaré que les attachés de presse de la CDC travaillaient à travers les questions et ont confirmé que le représentant les avait reçues. Nous avons fourni la liste des questions à nouveau avec une nouvelle date limite, mais nous n'avons jamais reçu de réponse.



Le Défenseur a également fait un suivi auprès du service des médias du CDC, qui nous a dit que l'unité d'intervention du COVID serait informée que le spécialiste des communications de santé n'avait jamais répondu. Aucune explication n'a été donnée quant à la raison pour laquelle nos demandes ont été ignorées. On nous a dit de rappeler, ce que nous avons fait à de nombreuses reprises.

Le 19 mai, un employé du CDC a déclaré que nos questions avaient été examinées et que notre enquête était en instance dans leur système, mais qu'elle ne nous fournirait pas de copie de la réponse. Cela fait 74 jours que nous avons envoyé notre premier e-mail pour nous renseigner sur les données et les rapports VAERS.

Children's Health Defense demande à toute personne ayant subi une réaction indésirable, à n'importe quel vaccin, de déposer un rapport ».

En conclusion, il est bien difficile d'avoir des informations, mais des éléments connus sont déjà majeurs, par exemple le fait que le nombre de décès répertoriés en trois mois après vaccins Covid atteint déjà celui du recensé en 21 ans aux USA pour tous les autres vaccins.

Souvenons-nous aussi que le vaccin contre la grippe aviaire en 1976 fut retiré après 53 décès et le vaccin contre le H1N1 en 2009 après 57 décès. Manifestement le monde de la vigilance et de la sécurité a changé d'échelle.

## **5- EN ANGLETERRE**

Selon le rapport publié le 07 Juin 2021 par Pr.Saad Shakir, directeur de Drug Safety Research Unit, le PRAC, et lors de sa réunion de mai, a évalué les événements rares myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et péricardite (inflammation de la membrane autour du cœur) suite aux vaccins Pfizer/BioNTech COVID-19. À l'heure actuelle, les preuves sont insuffisantes pour déterminer si ces événements sont causés par l'exposition à ces vaccins. Le PRAC a demandé des données supplémentaires à Pfizer/BioNTech dans leur prochain MSSR, y compris des analyses de ces événements cardiaques par âge et par sexe. De plus, en raison de la nature similaire des vaccins, le PRAC a demandé à Moderna de surveiller les cas similaires. Moderna est également tenue de fournir un résumé des événements par âge et par sexe au PRAC dans son prochain MSSR.

### **Données à l'appui**

Au 12 mai 2021, il y avait eu 201 rapports de myocardite (66 de l'AEE) et 174 rapports de péricardite (79 de l'AEE) suite à une exposition au vaccin Pfizer/BioNTech (tableau 2). A la même date, 46 déclarations de myocardite (7 de l'AEE) et 40 déclarations de péricardite (7 de l'AEE) avaient été soumises à EudraVigilance suite à une exposition au vaccin Moderna (Tableau 18). (81)

Age group (years)	Pfizer/BioNTech	Moderna
<b>Myocarditis</b>		
12-17	14	-
18-64	158	43
65-85	20	3
Older than 85	1	-
Not specified	8	-
Total	201	46
<b>Pericarditis</b>		
12-17	3	-
18-64	100	25
65-85	41	14
Older than 85	5	1
Not specified	25	-
Total	174	40

Tableau 21 : Fréquence des myocardites selon types de vaccins et tranches d'âge à l'Angleterre

## 6- EN BELGIQUE

Au niveau de la maison de repos « Nos Tayons », on marque selon la déclaration L'établissement belge le 17 Juin 2021 une vague de résidents infectés malgré une vaccination complète conduite avec double dose en janvier de cette année. Selon la directrice Anne-Catherine Roobaert « la phase critique est derrière nous ». La moitié des résidents vaccinés ont été infectés et 12 décès « A ce jour, le bilan est le suivant : près de la moitié des 117 résidents complètement vaccinés en janvier (vaccin Pfizer) ont été infectés entre mai et juin, explique la directrice. Ce sont 55 résidents qui ont été touchés dont 52 des 117 vaccinés (44%). Malheureusement, nous avons 12 personnes vaccinées qui sont décédées et encore 2 personnes diabétiques en situation instable actuellement hospitalisées. Le bilan est donc très sérieux et interroge ».

On sait bien que la vaccination n'est jamais protectrice à 100% mais dans le cas de cet établissement, on est loin de ce qui est annoncé. L'expérience de Nivelles en est la preuve. C'est le variant indien qui a été identifié majoritairement chez ces personnes âgées.

Finalement, une nouvelle étude publiée dans *Nature*, les vaccins fabriqués par Pfizer et Moderna pourraient déclencher dans l'organisme une réaction immunitaire durable permettant d'assurer une protection contre le coronavirus pendant des années. Ces derniers résultats viennent s'ajouter aux preuves de plus en plus nombreuses que la plupart des personnes vaccinées avec la technique à ARNm pourraient ne pas avoir besoin d'un rappel vaccinal. De même pour les personnes qui se sont remises du Covid-19 avant d'avoir été vaccinées, même si le virus se transforme de manière significative.

## 7- AUX USA

De précédentes études suggéraient que l'immunité pouvait durer des années, voire toute une vie, chez les personnes infectées par le coronavirus et vaccinées par la suite. Mais il n'était pas clair si la vaccination seule pouvait avoir un effet aussi durable.

C'est la question à laquelle s'est donc attelée Ali Ellebedy, immunologiste à l'université Washington à Saint Louis, aux États-Unis, et ses collègues. L'équipe a recruté 41 personnes - dont huit avaient des antécédents d'infection par le virus - qui ont été vaccinées avec deux doses du vaccin Pfizer-BioNTech. Chez 14 de ces personnes, l'équipe a prélevé des échantillons de ganglions lymphatiques, à trois, quatre, cinq, sept et 15 semaines après la première dose.

En effet, après une infection ou une vaccination, ce sont dans les ganglions lymphatiques que se forment une structure spécialisée, appelée centre germinatif. Dans cette structure, les cellules B, des globules blancs particuliers chargés de la défense immunitaire, deviennent de plus en plus sophistiquées et apprennent à reconnaître un ensemble diversifié de séquences génétiques virales.

Lors de l'étude, l'équipe d'Ali Ellebedy a noté que 15 semaines après la première dose du vaccin, le centre germinatif était toujours très actif chez les 14 personnes de l'étude. "Habituellement, au bout de quatre à six semaines, il ne reste plus grand-chose", estime Deepta Bhattacharya, immunologiste à l'université d'Arizona au *New York Times*.

Interviewé par la chaîne NBC, Albert Bourla, président-directeur général (PDG) de Pfizer, a expliqué qu'il serait probablement nécessaire pour les personnes ayant été vaccinées avec le sérum anti Covid Pfizer de recevoir une troisième dose "entre six et douze mois" après la deuxième. "A partir de là, il y aura une vaccination à nouveau chaque année, mais tout cela doit être confirmé", a-t-il ajouté. Une hypothèse étudiée par le groupe pharmaceutique depuis le mois de février afin de garantir la meilleure protection possible notamment contre les variants.

# **CHAPITRE V :**

## **PARTIE PRATIQUE**

# **1- PROTOCOLE DE L'ETUDE**

## **1.1 Objectif de l'étude :**

### **1.1.1 Objectif principal :**

Déterminer les effets secondaires liés aux vaccins anti covid19 chez une population suivie au niveau de deux centres sélectionnés (EHS Tipaza et EPSP Blida) et ce, durant une période post vaccinale de trois mois.

### **1.1.2 Objectifs secondaires :**

- Identifier les ES par type de vaccin, par sexe, par gravité et par pathologies adjacentes
- Calculer le pourcentage des personnes vaccinées ayant développé des effets secondaires par centre, par sexe et par type de vaccin.
- Calculer le pourcentage des personnes ayant développé des ES graves (hospitalisations) par type de vaccin.

## **1.2 Méthodologie :**

### **Population étudiée**

Elle est définie dans notre étude, comme l'ensemble des personnes vaccinées contre la COVID 19 durant une période de trois mois, allant du 01/02/2021 au 30/04/2021, et ce, au niveau de deux centres de vaccination sélectionnés à savoir :

- EPSP les Bananier pour la wilaya de Blida
- EHS de Tipaza pour la wilaya de Tipaza.

## **1.3 Méthode appliquée :**

### **1.3.1 Méthode de travail :**

Il s'agit d'une étude de vaccinovigilance intensive, prospective, descriptive, portant sur la détection, l'évaluation et l'analyse des manifestations post-vaccinales indésirables dans une cohorte de patients ayant bénéficié d'une vaccination anti Covid19 au niveau des deux centres sélectionnés pour notre étude, et ce, durant une période de trois mois.

### **1.3.2 Sélection des patients :**

#### **1.3.2.1 critères d'inclusion :**

Tous les patients quel que soit leur sexe, leur âge et le type de vaccin anticovid19 administré durant la période d'étude, et ce, au niveau des centres sélectionnés.

#### **1.3.2.2 Critère d'exclusion :**

Les critères d'exclusion ont été comme suit :

- les patients vaccinés ayant refusé de faire l'objet du suivi de vaccinovigilance
- les patients n'ayant pas laissés leur coordonnées (numéro de téléphone)
- les patients injoignables (perdu de vue).

### 1.3.3 Recueil des données :

Les patients sélectionnés pour notre étude ont fait l'objet de suivi actif par appel téléphonique selon un calendrier comme suit :

- un premier appel téléphonique, une semaine après la première dose de vaccination
- un deuxième appel, une semaine après la deuxième dose de vaccination
- un troisième appel, quatre semaines après la deuxième dose de vaccination.

Les patients avaient la possibilité de déclarer aux investigateurs toutes manifestations indésirables, par appel téléphonique, à tout moment. (Annexe X)

### 1.3.4 Classification des patients

Les patients, vaccinés et suivis dans notre étude, ont été classés par type de vaccin reçu, par âge, par sexe et par centre de vaccination.

## 1.4 Moyen et organisation pratique de l'étude :

### 1.4.1 Lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, réalisée dans deux centres vaccinaux sélectionnés au niveau de la wilaya de Blida et la wilaya de Tipaza.

### 1.4.2 Durée de l'étude :

Le recrutement des patients vaccinés s'est étalé sur une période de trois mois allant du 01/02/2021 au 30/04/2021 avec une période de suivi global de 09 semaines pour chaque patient vacciné, inclus dans notre étude.

## 2- RESULTATS DE L'ETUDE

Durant notre étude qui a commencé par le recrutement des patients vaccinés entre le 01/02/2021 et 30/04/2021 au niveau de l'EHS Tagzait Abdelkader à Tipaza et EPSP bananiers à Blida, nous avons eu 692 patients vaccinés dont 469 à Blida ( 67.77% des patients vaccinés) et 223 patients à Tipaza ( 32.33% des patients vaccinés).

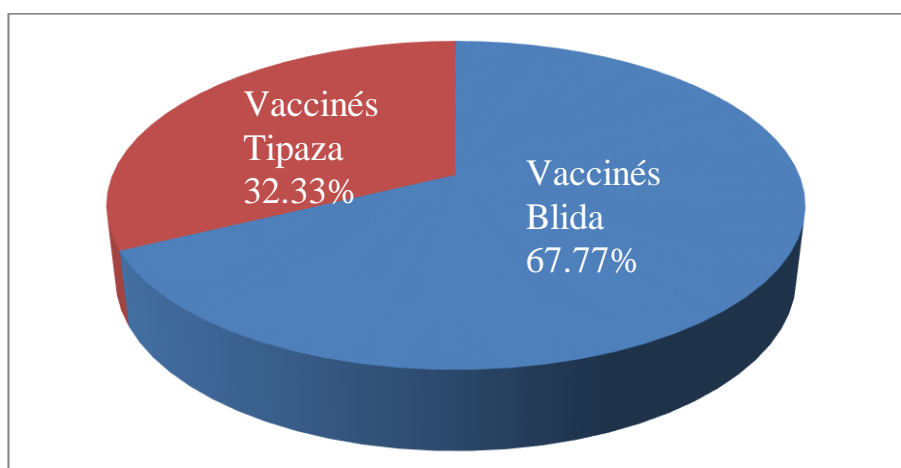


Figure 15 : Répartition des patients vaccinés selon le centre de vaccination

Parmi ces patients vaccinés, 321 personnes ont fait l'objet de notre suivi selon les critères d'inclusion, ce qui représente environ 46.38% des patients vaccinés.

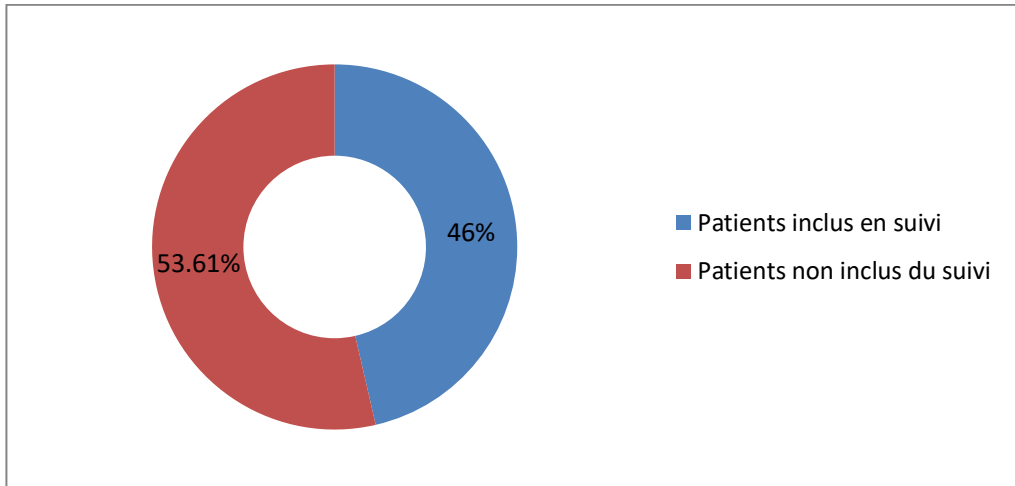


Figure 16 : Répartition des patients vaccinés selon les critères d'inclusion et d'exclusion

Les sujets faisant partie du suivi sont divisés entre les deux centres de vaccination où 189 sont vaccinés au niveau de l'EPSP bananier à Blida, ce qui représente environ 58.88% des sujets inclus dans l'étude, et 132 sont vaccinés à l'EHS Tagzait Abdekader à Tipaza, ce qui représente 41.12% des patients vaccinés et suivis.

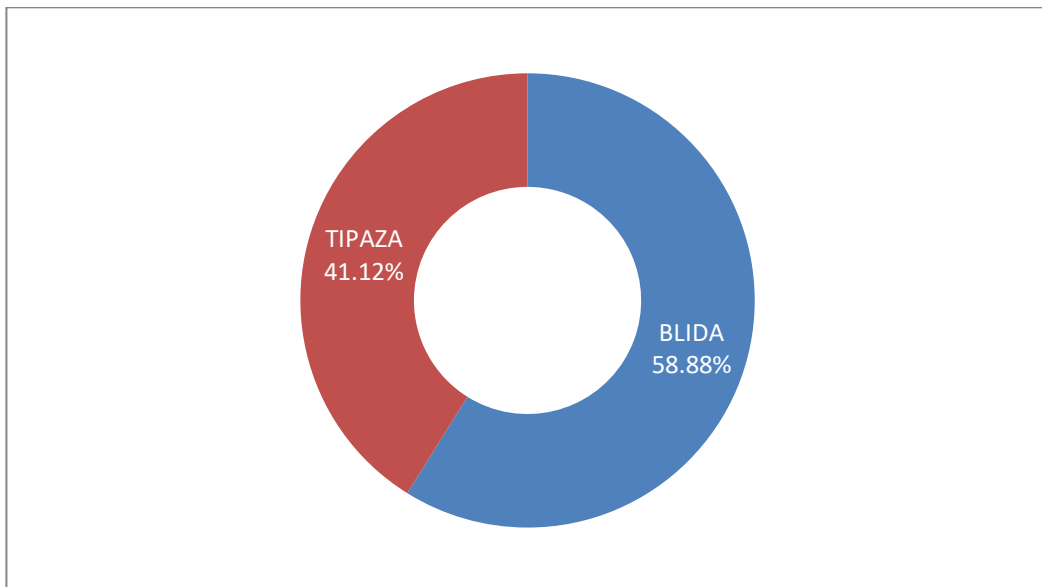


Figure 17 : Répartition des patients vaccinés et suivis selon le centre de vaccination

On a constaté que 79 patients vaccinés et suivis (24.62%) ont reçu le vaccin russe Sputnik V et dont 16 patients à Blida (20.25%) et 63 patients à Tipaza (79.75%), alors que 242 patients vaccinés et suivis (75.38%) ont reçu le vaccin chinois Sinopharm partagés en 173 patients à Blida (71.49%) et 69 patients à Tipaza (28.51%).

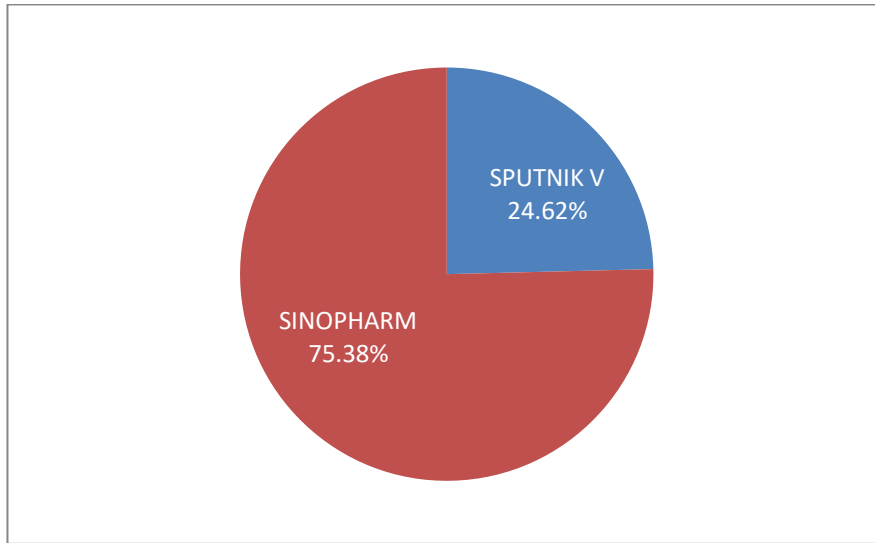


Figure 18 : Répartition des patients vaccinés et suivis selon le type de vaccin

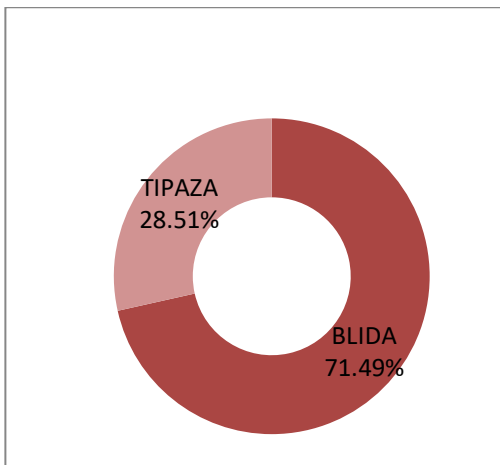


Figure 19 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sinopharm et suivis selon le centre de vaccination

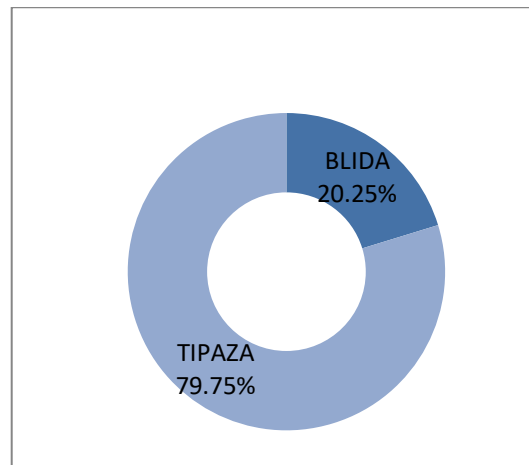


Figure 20 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sputnik V et suivis selon le centre de vaccination



Après le recrutement des patients, nous avons réalisé notre suivi de pharmacovigilance intensive pendant 09 semaines en appelant les patients une semaine après la première dose, une semaine après la deuxième dose et un mois après le deuxième appel, ce qui fait au total 09 semaines. Nous avons marqué que 103 patients ont développé des effets secondaires liés à la vaccination, ce qui représente 32.09% des patients vaccinés et suivis.

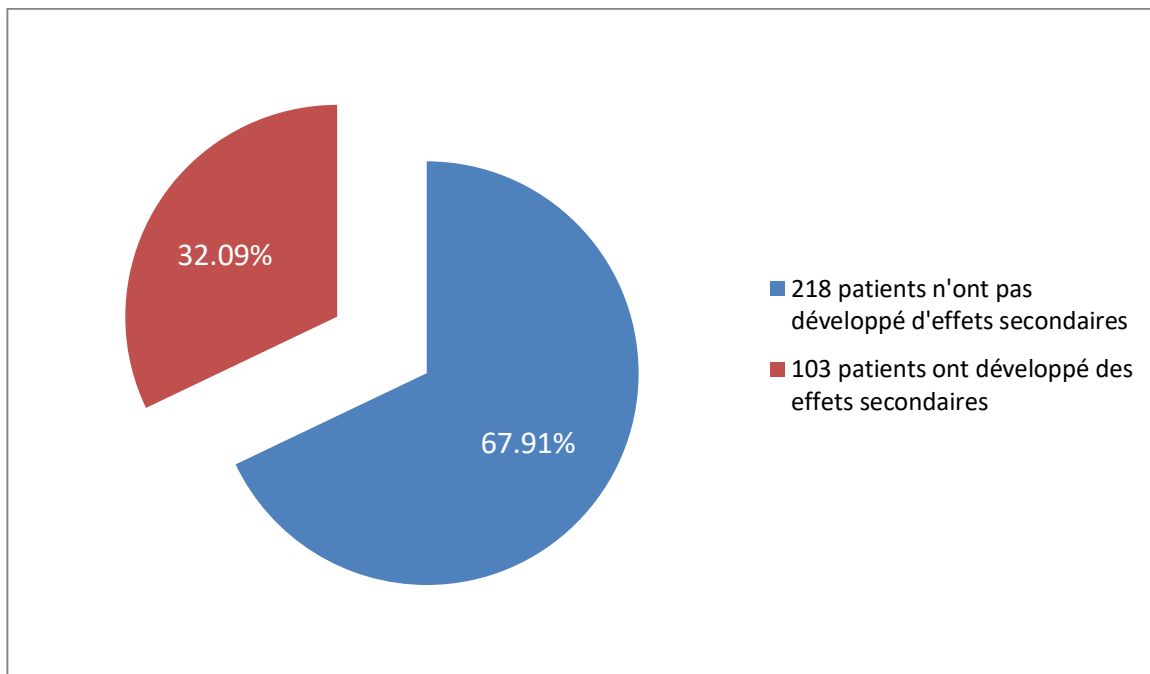


Figure 21 : Répartition des patients vaccinés et suivis selon la survenue des effets secondaires

Entre ces patients, 60 sujets sont à Blida (58.25%) et 43 sujets à Tipaza (41.75%).

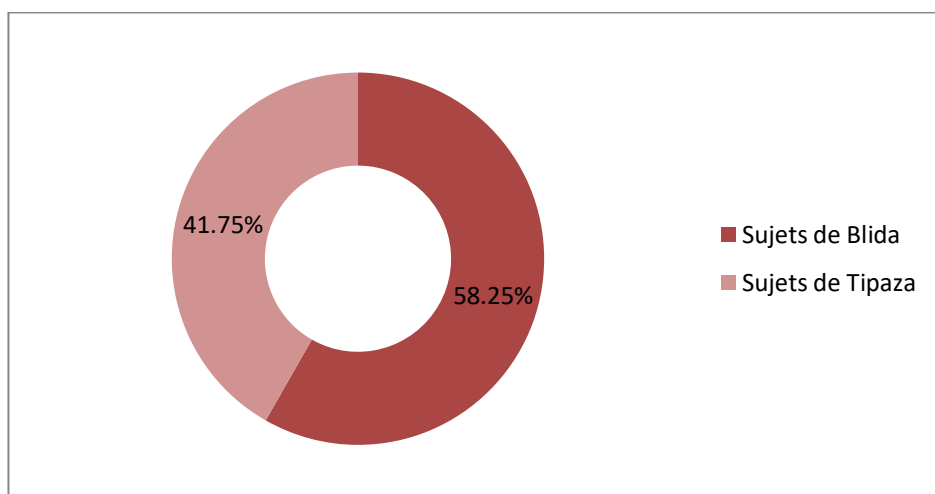


Figure 22 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des Els selon le centre de vaccination

Parmi les 189 sujets vaccinés et suivis à Blida, 60 personnes ont développé des manifestations indésirables, ce qui représente 31.75% de la population étudiée au centre de vaccination EPSP bananiers. Dans l'autre centre, EHS Tagzait Abdelkader à Tipaza, 43 sujets ont souffert d'EIs, à titre de 32.58% de l'échantillon étudié estimé de 132 sujets vaccinés et suivis.

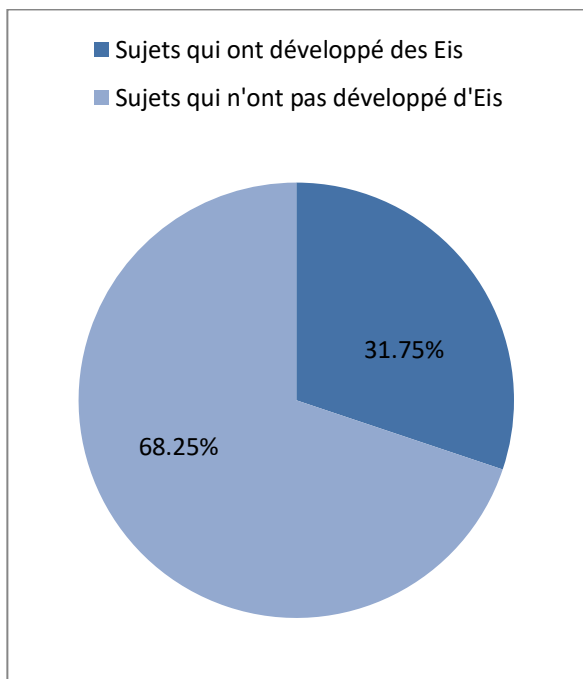


Figure 23 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs à Blida

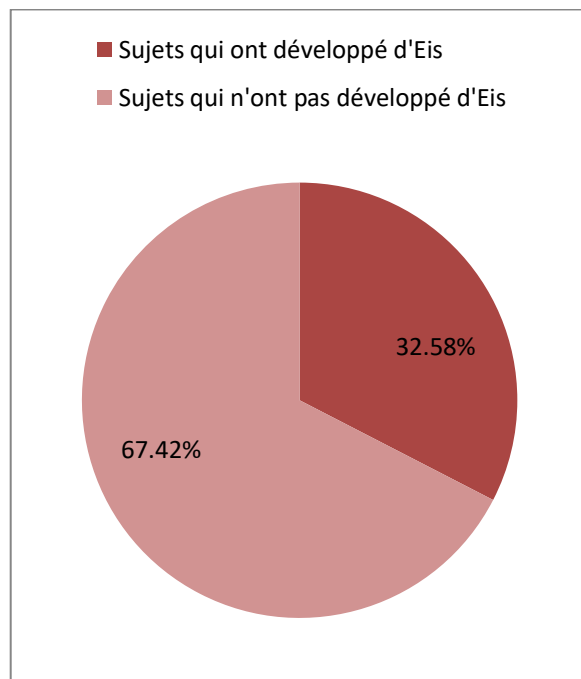


Figure 24 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs à Tipaza

On a constaté que 45 personnes parmi les 103 ont des antécédents pathologiques (Diabète, HTA, Asthme...) correspondant à 43.68% des sujets vaccinés, suivis et ayant développés des effets secondaires.

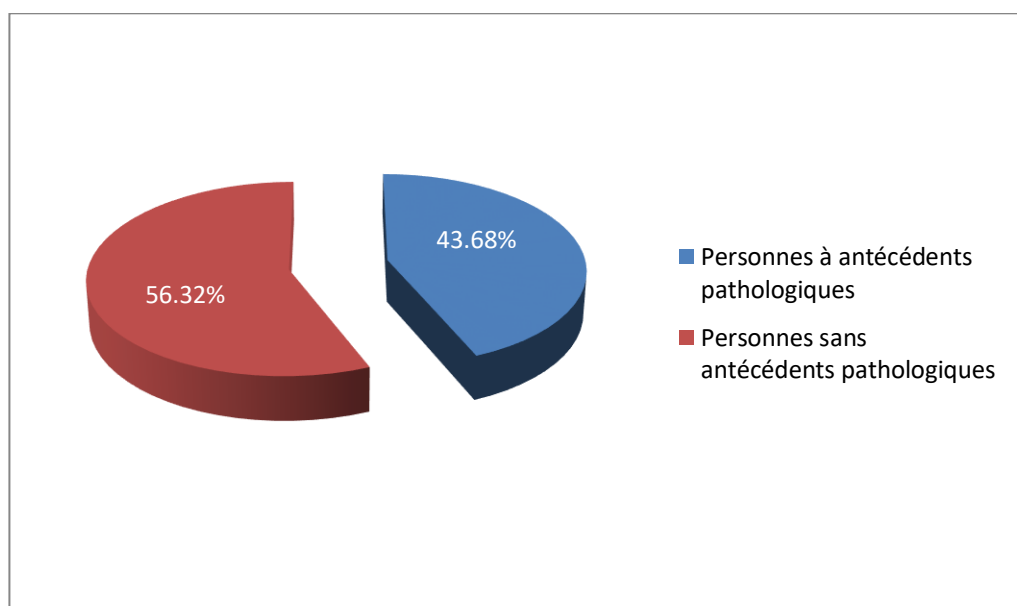


Figure 25 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs selon les antécédents des patients

Parmi les 103 personnes vaccinées et suivies : 36 personnes vaccinées par Sputnik V ont contracté des effets secondaires, ce qui signifie environ 45.56% de la totalité des patients vaccinés par le vaccin russe faisant partie du suivi.

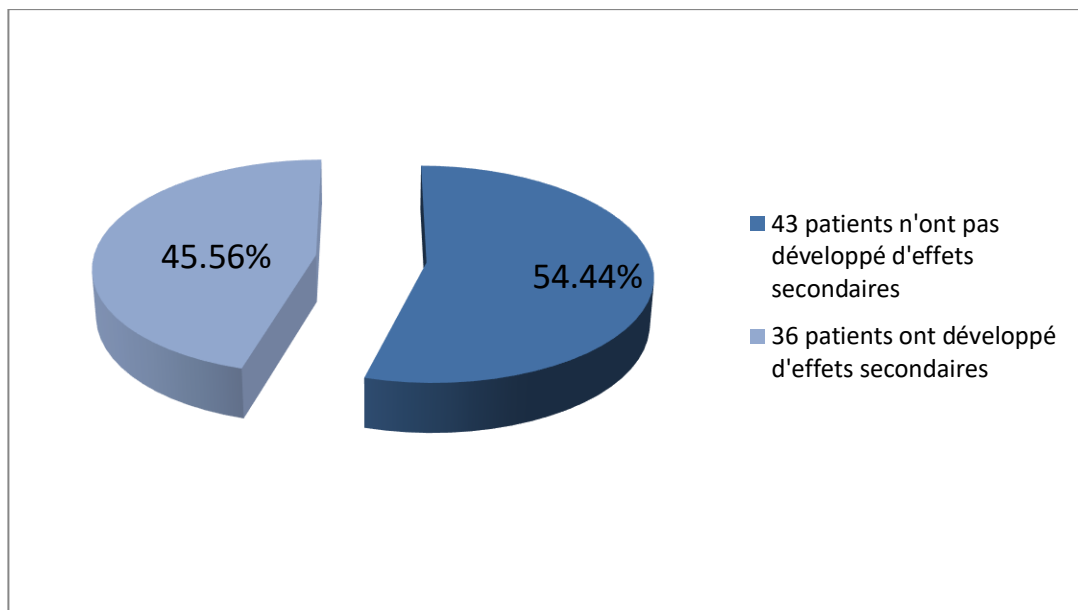


Figure 26 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sputnik V et suivis selon la survenue des EIs

Cependant, 67 personnes parmi ceux vaccinés avec Sinopharm ont développé des effets secondaires ce qui représente 27.68% des gens ayant eu le vaccin chinois faisant objet de l'étude.

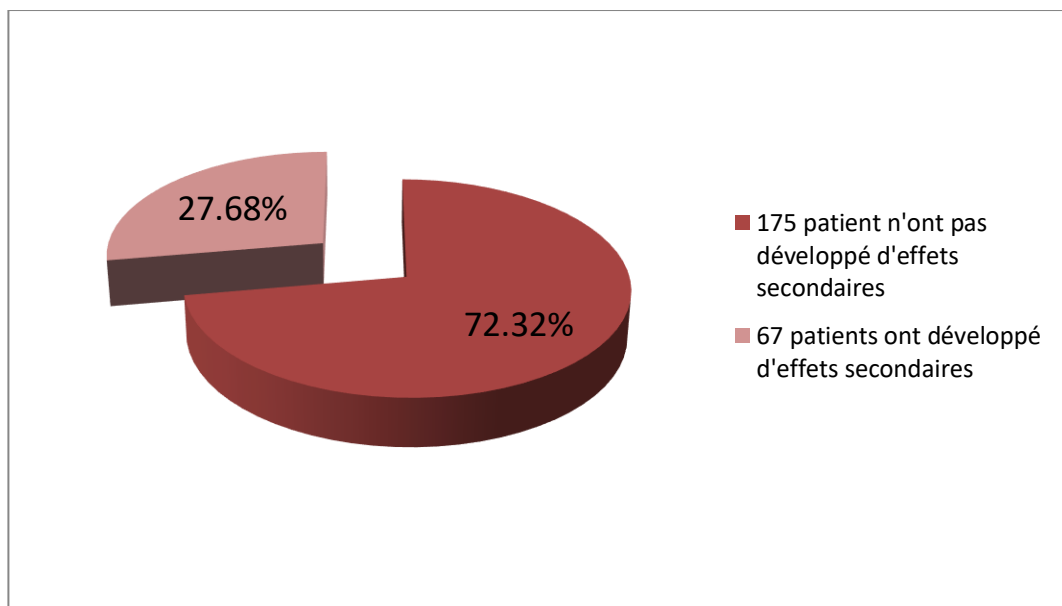


Figure 27 : Répartition des patients vaccinés par le vaccin Sinopharm et suivis selon la survenue des EIs

Lors du suivi, les effets secondaires observés ont été classés par gravité et par fréquence comme suit :

➤ Effets secondaires banaux

- Céphalée : 72 cas
- Fièvre : 68 cas
- Asthénie : 55 cas
- Douleur point injection : 17 cas
- Frissons : 12 cas
- Courbature : 08 cas
- Vomissement : 03 cas
- Maux de gorge : 02 cas
- Arthralgie : 02 cas
- Vertige : 01 cas
- Sueur : 01 cas
- Dyspnée : 01 cas
- buco pharyngite : 01 cas

➤ Effets secondaires sévères :

- Herpes : 01
- Paralysie : 01
- Zona : 01

Les résultats obtenus sont représentés dans la Figure

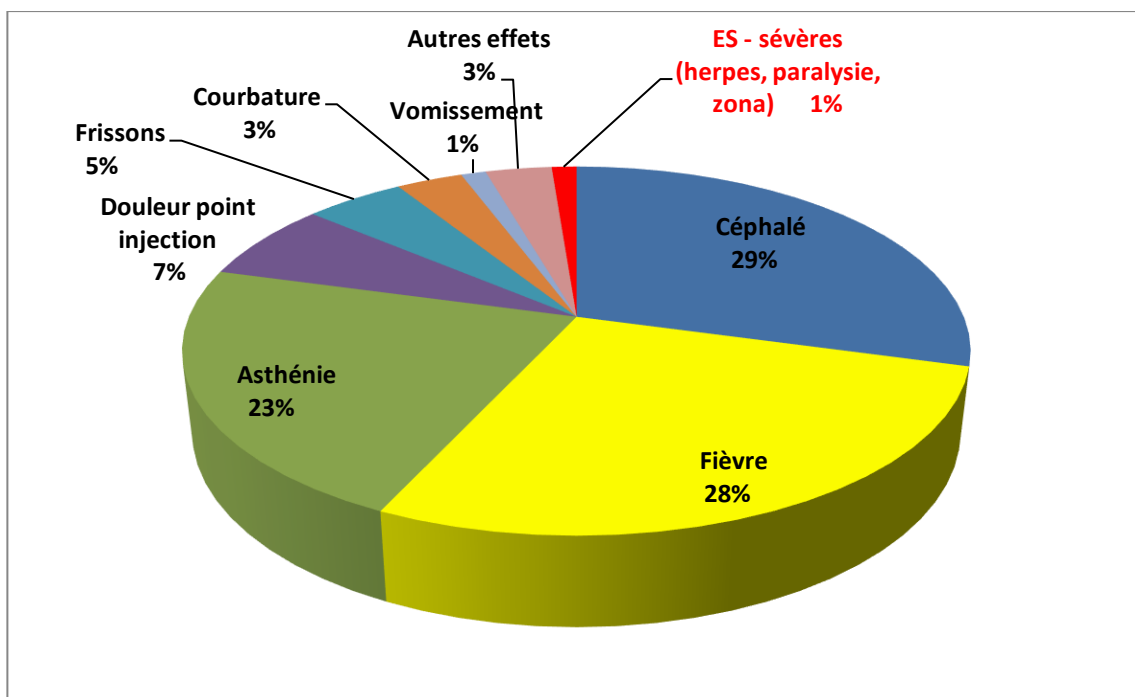


Figure 28 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis

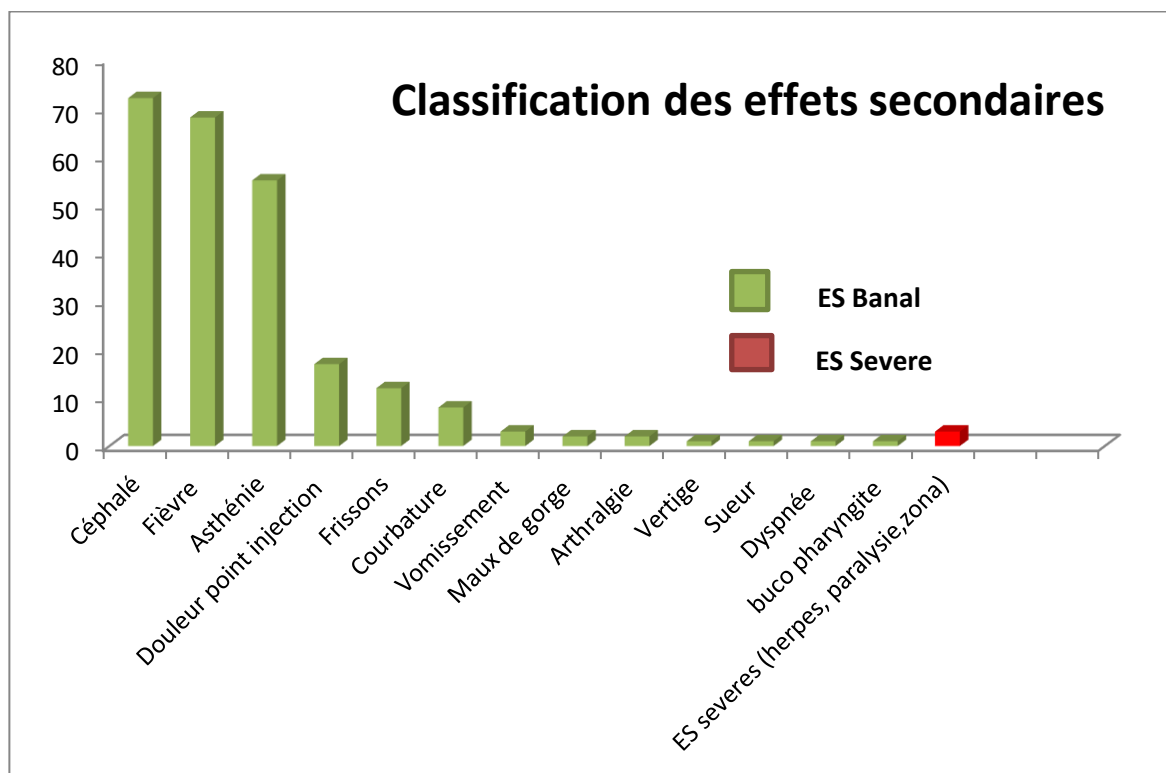


Figure 29 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis

La survenue des effets indésirables chez la population étudiée aux deux centres (321) était différente suivant la première ou la deuxième dose du vaccin. Après la première injection, on a dénombré 83 personnes à effets indésirables contre 67 sujets à manifestations post-vaccinales indésirables dénombré après la deuxième dose, ce qui représente 25.86% et 20.87%, respectivement, de la totalité des personnes vaccinées et suivies.

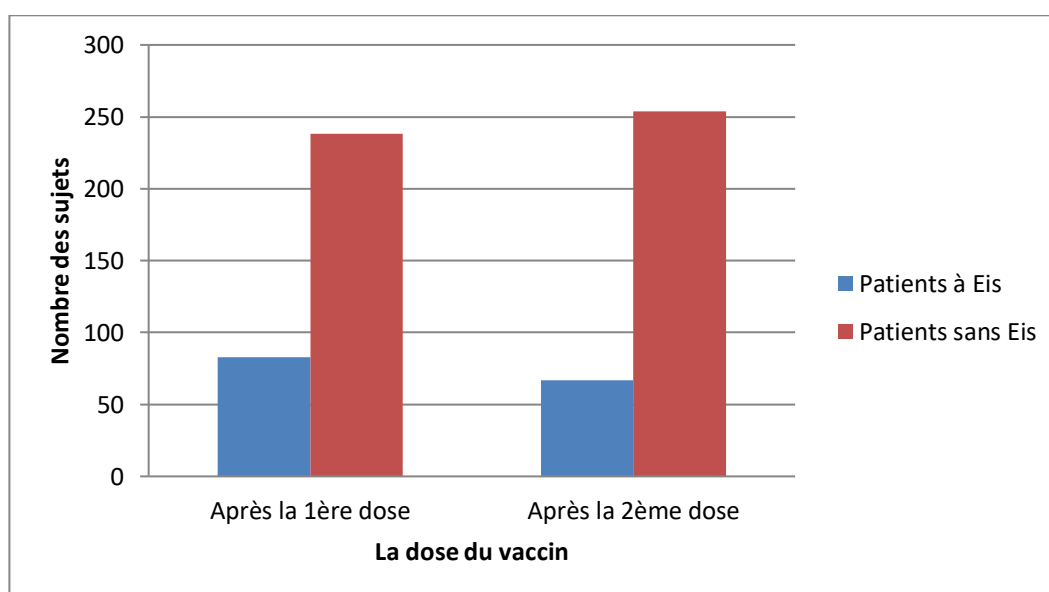


Figure 30 : Répartition de la survenue des EIs après la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> dose.

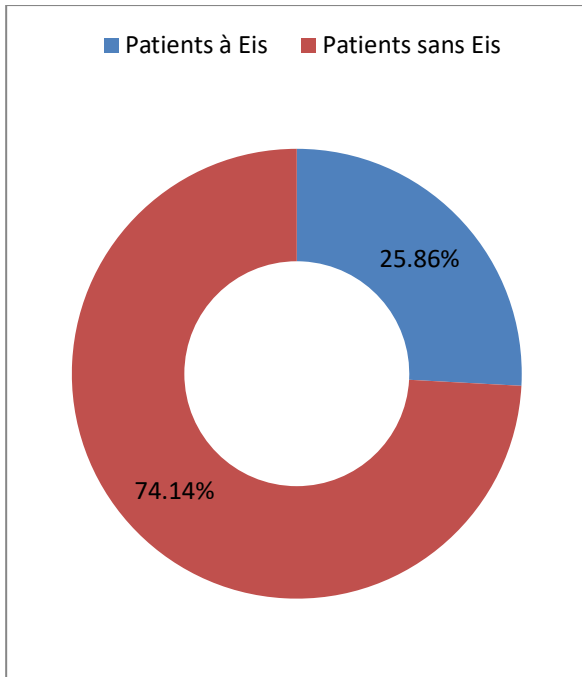


Figure 31 : La survenue des Eis après la 1<sup>ère</sup> dose.

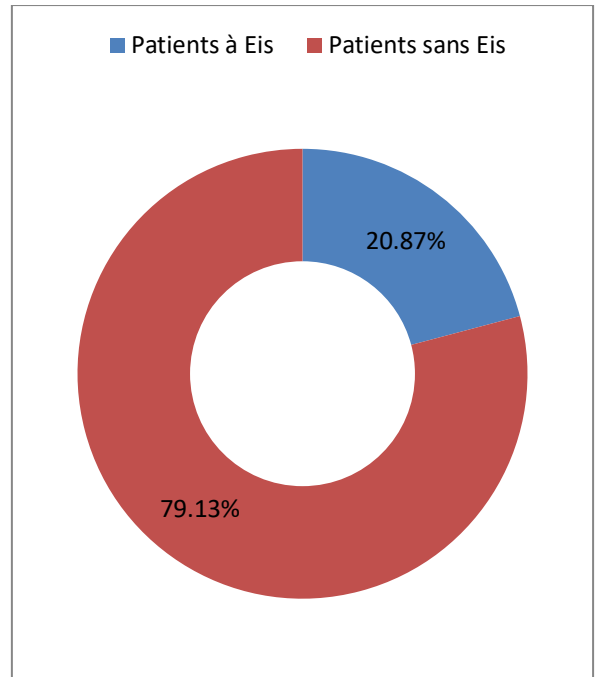


Figure 32 : La survenue des Eis après la 2<sup>ème</sup> dose.

Parmi la population vaccinée, suivis et ayant développé des effets indésirables (103 personnes), 100 cas ont eu des effets secondaires banaux (97.09%) alors que seulement 3 cas ont eu des effets secondaires sévères (02.91%).

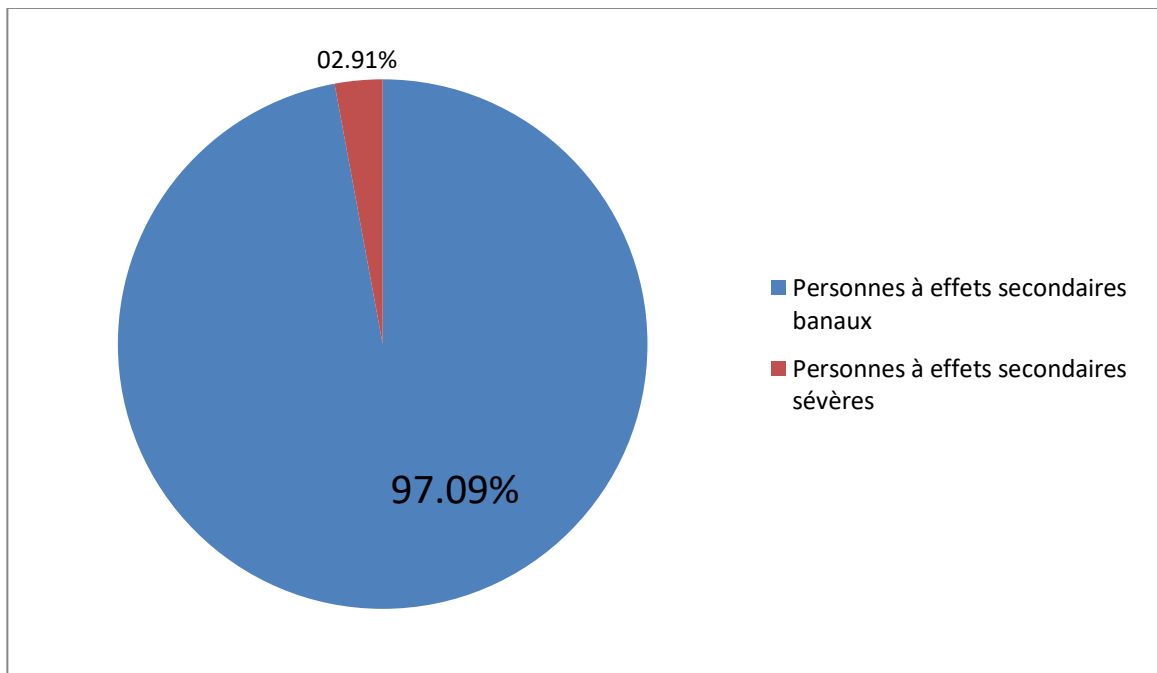


Figure 33 : Fréquence des Eis selon la gravité chez les patients vaccinés et suivis ayant développés des Eis

La fréquence de ces effets sévères représente : 02.91% des personnes vaccinés et suivis ayant développés des effets secondaires et 0.93% de la totalité de l'échantillon étudié

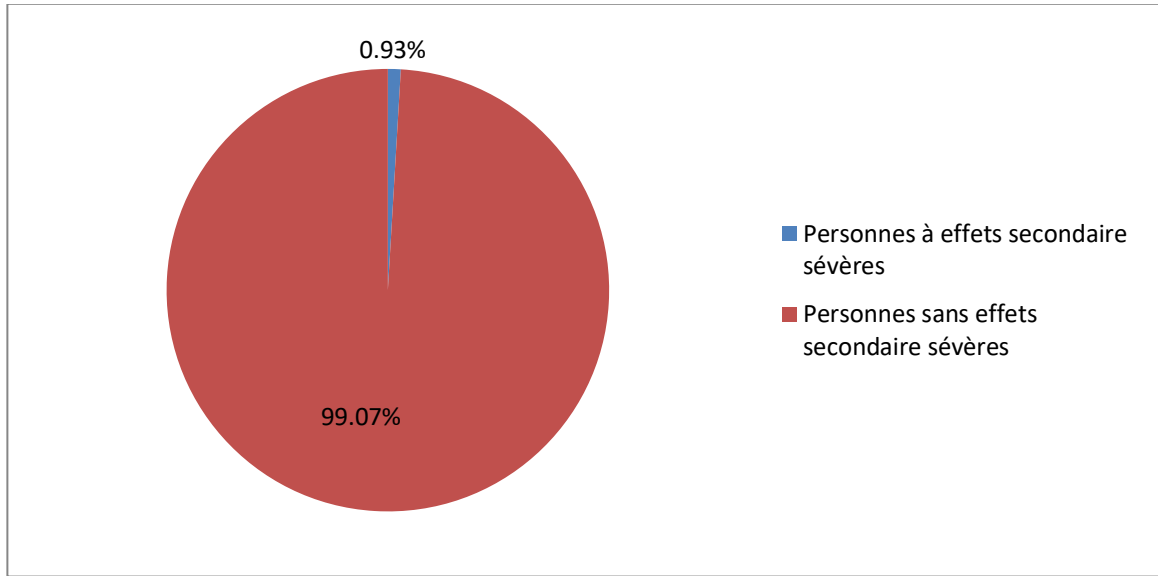


Figure 34 : Fréquence des EIs sévères par rapport à la totalité des sujets vaccinés et suivis

Selon le critère du sexe, la population étudiée (321) était subdivisée en deux groupes : 193 hommes et 128 femmes à titre de 60.12% et 39.88%, respectivement, de la totalité vaccinée. Parmi les 193 males vaccinés, 50 patients ont développé des EIs, ce chiffre représente 25.90% des hommes vaccinés et suivis. Cependant, pour les femelles, 53 sujets ont développé des manifestations indésirables, ce qui représente 41.14% des femmes vaccinées et suivies.

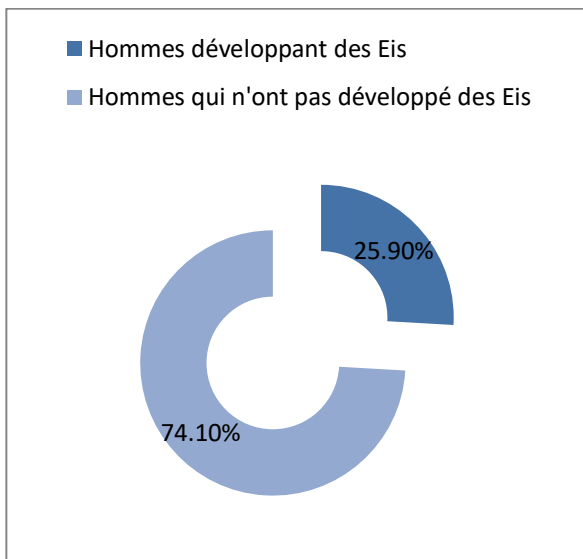


Figure 35 : Fréquence des EIs chez les males

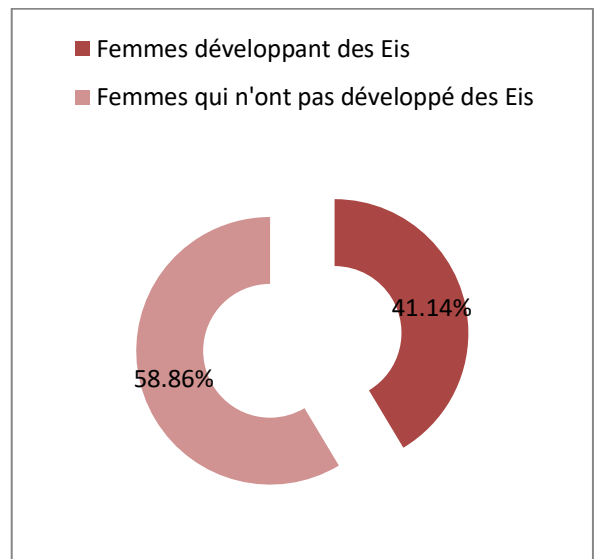


Figure 36 : Fréquence des EIs chez les femelles

En parlant des tranches d'âges, la population étudiée était classifiée en trois tranches comme suit : ceux qui ont moins de 50 ans, avec 104 sujets dans cette tranche, ce qui représente 32.40% de la totalité vaccinée. Tandis que, 204 sujets avaient plus de 50 ans représentant 63.55% de la population étudiée, et 10 sujets à âge inconnue (04.05% des personnes vaccinés et suivis). Chez les 204 cas âgés de plus de 50 ans, 63 sujets ont développé des EIs différents à titre de 30.88% de cette tranche. Alors que 40 sujets ont développé des EIs parmi les 104 cas à moins de 50 ans, ce qui représente 38.46% de cette 2eme tranche.

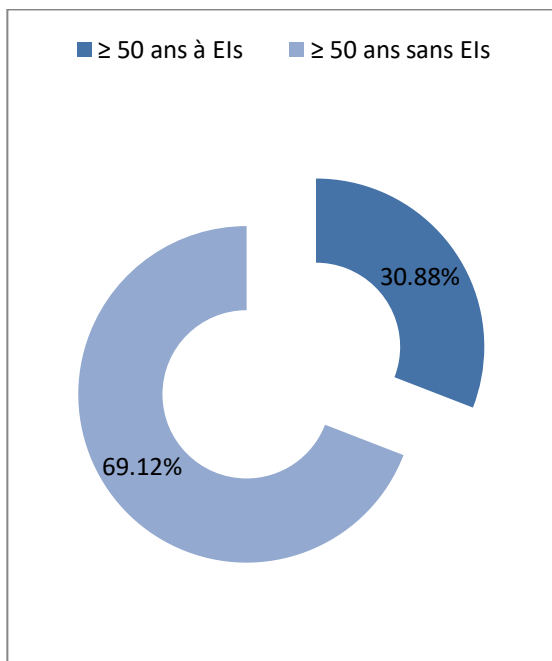


Figure 37 : Fréquence des EIs chez les sujets âgés de ≥ 50 ans.

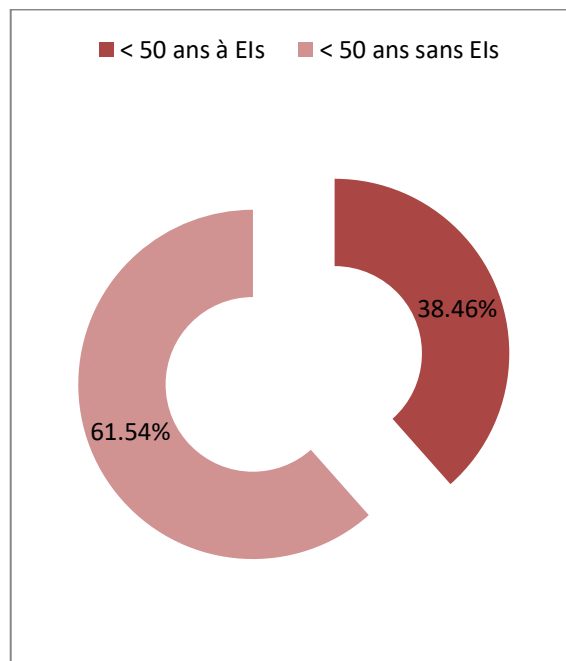


Figure 38 : Fréquence des EIs chez les sujets âgés de < 50 ans.

### 3- DISCUSSION

Dans notre étude prospective de pharmacovigilance intensive au niveau des deux centres de vaccination, EPSP Bananiers et EHS Tagzait Abdelkader Tipaza, pour évaluer les effets secondaires liés à la vaccination anti-Covid 19 au niveau des deux centres cités dans le programme de pharmacovigilance en coordination avec le CNPM.

Les résultats de notre étude montrent des pourcentages un peu élevés concernant la fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis dans les centres concernés par notre suivi. Ces EIs sont en général des effets banaux qui disparaissent entre 12H et 72H généralement.

Ces résultats ont été attendus vu qu'il s'agit d'un suivi intensif des patients vaccinés pendant 09 semaines.

Le suivi des EIs a fait l'objet de plusieurs études à travers le monde. Une étude réalisée en Argentine et publiée par le ministère argentin de la santé le 08/07/2021 concernant les EIs du vaccin Sputnik V, le vaccin le plus utilisé au pays depuis le début de la vaccination le 26 Décembre 2020, touchant 100 000 personnes ayant reçu le vaccin russe, montre que 549 personnes ont développé des EIs ce qui représente environ 0.55%.



Une autre étude tunisienne touchant le vaccin russe, 81 personnes du corps médical faisant partie d'un suivi des EIs parmi les 5500 personnes vaccinés et suivies ont développé des EIs, ce qui représente 1.47%.

Selon un rapport publié par THE LANCET le 08/07/2021 concernant le vaccin chinois, et lors d'un essai de phase 03 randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo en Turquie, 1259 personnes ont développé des EIs, ce qui représente 18.9% des patients vaccinés faisant partie de l'essai.

Nos résultats obtenus par rapport à ces études semblent élevés. Cela est expliqué par la méthode appliquée lors de la collecte de données. Les études citées ont appliqué une pharmacovigilance spontanée basée sur la déclaration du patient lui-même des EIs, alors que plusieurs personnes ne déclarent pas la survenue des EIs au niveau des centres de pharmacovigilance. Par contre, notre suivi a été basé sur la pharmacovigilance intensive en appelant les patients pour collecter les informations, ce qui nous a permis de collecter le maximum des données.

Dans toutes les études citées, la fréquence des EIs banaux représente entre 96% et 98% des effets secondaires déclarés ce qui correspond parfaitement aux résultats qu'on a obtenu lors de notre étude.

#### **4- APPLICATION DES METHODES D'IMPUTABILITE**

Lors de notre suivi, nous avons marqué des gens qui ont développé des EIs graves. Parmi ces cas, nous avons choisi un cas d'un patient vacciné à Tipaza par le vaccin russe Sputnik V le mois de Mars âgé de plus de 60 ans ayant plusieurs antécédents pathologique tel que le cancer de la prostate, le diabète, HTA ... sous poly-médication, ce qui le rend un sujet immunodéprimé. Ce patient a développé, 07 jours après sa première dose, « Zona » ce qui lui a dû voir un médecin qui lui a prescrit l'Aciclovir en comprimé et pommade pour 21 jours. Après cette période, le patient est totalement guéri sans séquelles et sans prendre sa deuxième dose du vaccin.

En appliquant les règles d'imputabilité nous avons :

##### **4-1-Imputabilité des effets secondaires selon l'ancienne méthode française :**

###### **4-1-1-Imputabilité intrinsèque :**

###### **- Chronologie des évènements :**

- 09 mars 2021 : première dose du vaccin Sputnik V
- 16 Mars 2021 : Apparition des signes de Zona
- 17 Mars 2021 : Consultation du médecin et début du traitement
- 10 Avril 2021 : Guérison du patient
- Pas de deuxième dose du vaccin

- **Critères chronologiques :**

- Délai d'apparition : sept jours après la première dose
- Pas de réadministration
- Evolution suggestive

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
Evolution de l'effet	<u>Réadministration</u> du médicament (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	<b>C2</b>	C1	C0
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Tableau 22 : Table de décision des critères chronologiques.

- Score chronologique : C2 : Imputabilité plausible

- **Critères sémiologiques :**

- Sémiologie clinique évocatrice du médicament à confirmer (inconnue)
- Examen complémentaire spécifique fiable non fait
- présence de facteurs favorisants (sujet immunodéprimé)
- autres causes de Zona non recherchés

<u>Sémiologie</u> (clinique ou <u>paraclinique</u> .)	Evocatrice du rôle de ce médicament ET/OU facteur favorisant bien validé			Autres éventualités sémiologiques		
Autre cause non médicamenteuse	<b>Examen complémentaire spécifique fiable (L)</b>					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible	S3	<b>S2</b>	S1	S3	S1	S1

Tableau 23 : Table de décision des critères sémiologiques.

- Score sémiologique : S2 : Imputabilité plausible

- **Table de décision de l'imputabilité intrinsèque**

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Tableau 24 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque.

- Score d'imputabilité intrinsèque : I2 imputabilité intrinsèque plausible

**4-1-2-Imputabilité Extrinsèque B :**

- B2 : l'effet indésirable a été publié dans un article de l'ANSM en France avec un vaccin voisin de même principe pharmacologique chez un patient immunodéprimé. En Suisse, et d'après une étude publiée dans swissmedic, 48 cas de réactivation Zona entre 1953 déclarations d'EIs suite à l'administration des vaccins à vecteur viral.

## 4-2-Imputabilité des effets secondaires selon la nouvelle méthode française (réactualisé) :

### 4-2-1- Imputabilité intrinsèque :

#### - Critères chronologiques :

- Délai d'apparition : sept jours après la première dose
- Pas de réadministration
- Evolution suggestive

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	Suggestive		Compatible		Incompatible		
Evolution de l'effet	<u>Réadministration</u> du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Suggestive	C3	C3	C1	C3	<b>C2</b>	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau 25 : Table de décision des critères chronologiques.

- Score chronologique : C2 : imputabilité intrinsèque plausible
  - **Critères sémiologiques :**
- Sémiologie clinique évocatrice du médicament à confirmer (inconnu)
- Examen complémentaire spécifique fiable non fait
- présence de facteurs favorisants (sujet immunodéprimé)
- autres causes de Zona non recherchés

<b>Sémiologie</b> (clinique ou <u>paraclinique</u> )	Evocatrice du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé			Evocatrice du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé			Ni évocatrice du rôle de ce médicament Ni facteur favorisant bien validé		
Autre cause non médicamenteuse	<b>Examen complémentaire spécifique (L)</b>								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après un bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée ou bilan incomplet	S3	S3	S1	S3	<b>S2</b>	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Tableau 26 : Table de décision des critères sémiologiques.

- Score sémiologique : S2 : Imputabilité plausible

- **Table de décision de l'imputabilité intrinsèque :**

<b>Combinaison des scores chronologiques et sémiologiques</b>	<b>Score d'imputabilité</b>
<b>C0 ou S0</b>	<b>I0</b>
<b>C1S1</b>	<b>I1</b>
<b>C1S2 ou C2S1</b>	<b>I2</b>
<b>C2S2</b>	<b>I3</b>
<b>C1S3 ou C3S1</b>	<b>I4</b>
<b>C2S3 ou C3S2</b>	<b>I5</b>
<b>C3S3</b>	<b>I6</b>

Tableau 27 : Score de l'imputabilité intrinsèque.

- Score d'imputabilité intrinsèque : I3 : imputabilité intrinsèque vraisemblable

**4-2-2-Imputabilité Extrinsèque B :**

- B2 : l'effet indésirable a été publié dans un article de l'ANSM en France avec un vaccin voisin du même principe pharmacologique chez un patient immunodéprimé

**4-2-3-Score d'informativité :**

A : La survenue de l'effet indésirable (Zona) sept jours après la première dose

B : Arrêt du traitement (le patient n'a pas eu sa deuxième dose du vaccin)

- Score d'informativité : N2 : A et B sont renseigné à la fois

# **CHAPITRE VI :**

## **LIMITES DE L'ETUDE**

## **LIMITES DE L'ETUDE**

Nous n'avons pas la prétention à travers cette étude d'avoir présenté des résultats sans faille vu les obstacles que nous avons rencontrés lors de notre suivi et nos investigations.

Le premier obstacle était le nombre limité des patients recrutés malgré nos efforts. Un nombre de 321 patients reste un nombre relativement faible pour faire une étude optimale.

Aussi, la répartition hétérogène des patients et leurs catégories nous a été un défi vu qu'on a trouvé assez de difficultés avec les sujets âgés hors le domaine médical.

Le manque de données au niveau du centre EPSP Bananiers à Blida était le plus grand obstacle pour notre étude vu l'absence de données pour la majorité des patients ce qui nous a obligé à faire un double effort et à éliminer un nombre intéressant de patients à cause de la non-disponibilité des informations essentielles.

On a aussi rencontré plusieurs difficultés lors du contact des patients par téléphone car un nombre important ne répondait pas sur téléphone ou refuse de faire partie du suivi.

Enfin, le déplacement au centres de vaccination qui était en parallèle avec nos stage au niveau du CHU Blida et en absence des moyens de transports ne nous a pas permis d'être à jours avec les actualités de la vaccination au niveau des centres de vaccination concernés par le suivi .

# **CHAPITRE VII :**

## **PERSPECTIVES DE L'ETUDE**



## **PERSPECTIVES DE L'ETUDE**

Selon notre étude, et selon une étude britannique publiée par Public Health England et la MRC Biostatistics Unit de l'université de Cambridge, qui est la première analyse donnant l'estimation du nombre d'infection évité par la vaccination, estimant que la vaccination en Angleterre a permis d'éviter entre 6.9 et 7.4 millions d'infections et entre 26000 et 28000 décès , nous voyons très bien que le rapport Bénéfice/Risque est assez élevé ce qui signifie l'importance d'avoir ses deux doses de vaccin pour arrêter la propagation de cette terrible pandémie.

## CONCLUSION

Depuis l'apparition des vaccins anti-Covid 19 et le début de la vaccination, plusieurs études à travers le monde sont mises en place pour identifier les effets des vaccins utilisés et leurs efficacités.

Ces études ont prouvés que depuis le début de la vaccination, la propagation du virus est largement réduite et que l'état dans les pays qui connaissent un avancement dans la vaccination est amélioré par rapport au pays ou la vaccination connaît un retard.

Sur le plan des EIs des vaccins, notre étude prouve que les vaccins restent sûrs et sans danger d'une manière générale pendant le premier trimestre ce qui correspond à plusieurs études et publications mondiales en favorisant les bénéfices de ces vaccins.

Un suivi à moyen terme et à long terme doivent être envisagé et le travail doit continuer pour une meilleure compréhension et des connaissances plus exactes concernant la maladie et les vaccins en attendant la mise sur le marché d'autres médicaments.

Il faut aussi donner plus d'importance aux études de pharmacovigilance et sensibiliser les praticiens de santé sur leur nécessité et encourager les gens à contacter les centres de pharmacovigilance et déclarer n'importe quel effet.

# ANNEXES

## Annexe I :



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
 MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance  
 Professeur Abdelkader HELALI

### RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENITALE(S) PHARMACOVIGILANCE

Date de la déclaration : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

#### Informations du patient :

Nom : |\_|\_|\_|\_| Prénom : ..... Age : ..... Sexe : ..... Taille : ..... m Poids : ..... Kg  
3 premières lettres

#### Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques).....

Date d'apparition : ...../...../..... Durée de l'effet indésirable : .....

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

#### Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement :  Médicamenteux  Non médicamenteux

Descriptif du traitement .....

Evolution :  Disparition  En cours  Inconnue  Décès Date de décès : ...../...../.....

Séquelles :  Oui  Non Type de séquelles : .....

#### Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

#### Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

#### Identité du rapporteur :

Nom : ..... Prénom : .....

Téléphone/Fax : ..... E-mail : .....

Type d'exercice :  Public  Privé

Adresse professionnelle : .....

**Annexe II :**



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
**MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE**

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance  
 Professeur Abdelkader HELALI

**RAPPORT CONFIDENTIEL SUR LES PROBLÈMES THÉRAPEUTIQUES  
 POSÉS PAR DU MATÉRIEL MÉDICAL  
 MATÉROVIGILANCE**

Date de la déclaration : |\_|\_| | |\_|\_| | |\_|\_|\_|\_|

Informations du déclarant :

Nom : ..... Prénom : ..... Profession: ..... N° Tél. : .....  
 Etablissement : ..... Adresse : .....

**Identification du produit**

Type de produit/emploi (ex: cathéter urinaire)	Nom de marque Numéro du modèle	Référence	N° de lot	Date		
				Fabrication	Achat	Péréemption

<b>Fabriquant</b>	Nom	
	Adresse	
	Téléphone	
<b>Fournisseur</b>	Nom	
	Adresse	
	Téléphone	

Fabriquant et/ou fournisseur ont- ils été informés du problème ?  Oui  Non Si oui, date...../...../.....

Avez-vous pris le soin de vérifier la relation de causalité ?  Oui  Non

Le produit ou son emballage sont-ils en votre possession ?  Oui  Non

**Description du problème :** (indication, circonstances de l'apparition du problème, conséquences, information jugées utiles même anecdotiques)

.....  
 .....  
 .....  
 .....

**Suggestions**

.....  
 .....  
 .....

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance, sis, Route Petit Staoueli (Nipa) Dely Ibrahim -Alger  
 Tél/Fax : 023 36 75 29 / 023 36 75 02 / 023 36 75 27 / e-mail : cnpm@cnpm.org.dz / site web : www.cnpm.org.dz



**Annexe III :**



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
 MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance  
 Professeur Abdelkader HELALI

**FICHE DE DECLARATION DE PROBLEMES THERAPEUTIQUES POSÉS  
 PAR UN DISPOSITIF MEDICAL DE DIAGNOSTIC IN VITRO (DMDIV)  
 RÉACTOVIGILANCE**

Date de la déclaration |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_|

Information du déclarant	
Nom :	.....
Prénom :	.....
Qualité :	.....
Adresse professionnelle :	.....
Commune :	.....
Wilaya :	.....
Code postal  __ _ _ _	.....
E-mail :	.....
Téléphone/Fax :	.....
Information sur le dispositif (DMDIV) concerné	
<b>Type de Dispositif médical de Diagnostic in vitro (DMDIV)</b>	
<input type="checkbox"/> Réactif <input type="checkbox"/> Récipient pour échantillon <input type="checkbox"/> Automate <input type="checkbox"/> Accessoire <input type="checkbox"/> Autotest <input type="checkbox"/> Autre, précisez ..... <i>Joindre par Fax la copie de la notice d'utilisation</i>	
Nom commercial / Modèle / Type / Référence : .....	
Dénomination commune: .....	
Domaine d'application :	
<input type="checkbox"/> biochimie <input type="checkbox"/> bactériologie <input type="checkbox"/> anatomo-cytopathologie <input type="checkbox"/> immuno-hématologie <input type="checkbox"/> hémostase <input type="checkbox"/> virologie <input type="checkbox"/> hématologie <input type="checkbox"/> mycologie/parasitologie <input type="checkbox"/> génétique <input type="checkbox"/> pharmaco/toxicologie <input type="checkbox"/> auto-immunité - immunologie <input type="checkbox"/> autre, précisez .....	
<input type="checkbox"/> N° de série ou de Lot : ..... <input type="checkbox"/> Version du logiciel : ..... <input type="checkbox"/> Date de péremption : ..... <input type="checkbox"/> Date de mise en service : .....	
Nom, Adresse du distributeur : .....	
Nom, adresse du Fabricant : .....	
Circonstances et Conséquences de l'incident ou Risque d'incident	
Date de survenue :  __ _ _ _ _	Lieu de survenue : .....
Nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur si différent du déclarant .....	
Nature de l'incident .....	
Description des faits et conséquences constatées : (Joindre les données chiffrées nécessaires à l'expertise) ..... .....	
Une description plus complète sur papier libre de ..... pages(s) est jointe à cette fiche de déclaration	
Le fabricant ou le fournisseur sont-ils informés de l'incident ou du risque d'incident ?	
<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON    Si oui, quelle attitude a-t-il préconisé ? .....	

Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance, sis, Route Petit Staoueli (Nipa) Dely Ibrahim –Alger  
 Tél/Fax : 023 36 75 29 / 023 36 75 02 / 023 36 75 27 / e-mail : cnpm@cnpm.org.dz / site web : www.cnpm.org.dz





**Annexe V :**



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
 MINISTÈRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE  
 Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance  
 Professeur Abdelkader HELALI

**FICHE DE DECLARATION DE RÉACTIONS INDESIRABLES SUITE A  
 L'UTILISATION D'UN PRODUIT COSMETIQUE  
 COSMÉTOVIGILANCE**

Date de la déclaration : |\_|\_| | |\_|\_| | |\_|\_|\_|\_|

<p><b>INFORMATION DU DECLARANT</b></p> <p>Nom : .....</p> <p>Prénom : .....</p> <p>Profession : <input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> Pharmacien  <input type="checkbox"/> Dentiste <input type="checkbox"/> Paramédical  <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : .....</p> <p>Adresse professionnelle : .....</p> <p>Tél. : .....</p> <p>E-mail : .....</p>	<p><b>INFORMATION DE L'UTILISATEUR</b></p> <p>Nom :  _ _ _ _  Prénom : .....</p> <p><small>3 premières lettres</small></p> <p>Age : .....</p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Profession : .....</p> <p>Antécédents du patient : .....</p> <p>Date de la première consultation:    /    /20</p>
<p><b>PRODUIT/INGRÉDIENT</b> N° de lot : .....</p> <p>Nom complet : .....</p> <p>Société/marque : .....</p> <p>Usage/fonction du produit : .....</p> <p>Lieu d'achat : .....</p> <p>Coordonnées inscrites sur le produit : .....</p>	<p><b>LOCALISATION DE L'EFFET INDÉSIRABLE</b></p> <p>Zone d'application du produit : oui, laquelle.....</p> <p>Réaction à distance : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Description des zones concernées : .....</p>
<p><b>UTILISATION DU PRODUIT</b></p> <p>Date de première utilisation :    /    /20</p> <p>Fréquence d'utilisation (par jour/semaine/mois) : .....</p> <p>Durée d'utilisation du produit : .....</p> <p>Date de survenue de l'effet indésirable :    /    /20</p> <p>Utilisation simultanée de produit (autre produit cosmétique, médicament, complément alimentaire,...)</p>	<p><b>DESCRIPTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE</b></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>TRAITEMENT</b></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p><b>EXPOSITION PARTICULIÈRE AU PRODUIT</b></p> <p><input type="checkbox"/> Usage professionnel    <input type="checkbox"/> Usage normal</p> <p><input type="checkbox"/> Mésusage</p>	<p><b>EVOLUTION DES SYMPTÔMES</b></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance, sis, Route Petit Staoueli (Nipa) Dely Ibrahim -Alger  
 Tél/Fax : 023 36 75 29 / 023 36 75 02 / 023 36 75 27 / e-mail : cnpm@cnpm.org.dz / site web : www.cnpm.org.dz







**Annexe VII :**

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
 MINISTÈRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE  
 المديرية العامة للوقاية وترقية الصحة  
 DIRECTION GENERALE DE LA PREVENTION ET DE LA PROMOTION DE LA SANTE  
 المركز الوطني لليقظة بخصوص الأدوية والعتاد الطبي  
 CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE  
**FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE CAS DE MANIFESTATION  
 POST-VACCINALE INDESIRABLE (MPVI)  
 VACCINOVIGILANCE**

Wilaya :  Nom du Patient (3 premières lettres): Adresse du patient : Téléphone : Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance :  __ _ _ _ _  Date de l'apparition de la MPVI :  __ _ _ _ _	Etablissement public (CHU, EPH, EHS, EPSP) : Etablissement privé :  Nom du Notificateur : Fonction : Téléphone et courriel : Adresse :  Date de déclaration :  __ _ _ _ _
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Vaccin(s) administré(s)							
Type du vaccin	Fabricant	Date & Heure de vaccination	Dose (1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> , etc.)	Voie (ID-SC-IM-Orale)	Point d'injection (deltoïde, avant-bras, cuisse)	N° de lot	Date de péremption

Solvant(s) administré(s)					
Solvant		Fabricant	N° de lot	Date de péremption	Date et Heure de reconstitution
Du même vaccin	Autre solvant				

<b>Manifestation(s) post-vaccinale(s) indésirable(s)</b> <input type="checkbox"/> Réaction locale sévère <input type="checkbox"/> Convulsion : <input type="checkbox"/> fébrile <input type="checkbox"/> non fébrile <input type="checkbox"/> Abscess au point d'injection <input type="checkbox"/> Lymphadénite due au BCG <input type="checkbox"/> Septicémie <input type="checkbox"/> Encéphalopathie <input type="checkbox"/> Encéphalite <input type="checkbox"/> Méningite <input type="checkbox"/> Paralysie	<input type="checkbox"/> Syndrome de choc toxique <input type="checkbox"/> Thrombocytopénie <input type="checkbox"/> Réaction anaphylactique <input type="checkbox"/> Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ <input type="checkbox"/> Hypotonie-Hyporéactivité <input type="checkbox"/> Arthralgie/Arthrite <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Diarrhée sévère <input type="checkbox"/> Cris ou pleurs persistants <input type="checkbox"/> Autre(s) (précisez) .....
<input type="checkbox"/> <b>Traitement reçu de la MPVI</b> oui / non ; si oui lequel ? .....	
<input type="checkbox"/> <b>Hospitalisation</b> , oui / non ; si oui précisez le motif..... indiquer l'hôpital .....	
<b>Evolution :</b> <input type="checkbox"/> En voie de guérison <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Guéri avec des séquelles <input type="checkbox"/> Non guéri <input type="checkbox"/> Evolution inconnue <input type="checkbox"/> Décès, date du décès : __/__/__ Autopsie effectuée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	
Antécédents médicaux (y compris antécédents de réactions similaires ou autres allergies) :  Prise concomitante de médicaments ou autre substance (préciser) :	



Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance  
 NIPA, Dely Ibrahim, Alger 16009  
 Tél/Fax : 023 36 75 02 / 023 36 75 27  
 E-mail : [cnpm@cnpm.org.dz](mailto:cnpm@cnpm.org.dz) /  
 Site web : [www.cnpm.org.dz](http://www.cnpm.org.dz)

Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé  
 125, Boulevard Abderrahmane Laala, El Madania  
 Tél/Fax : 021 27 93 34 / 021 27 97 86  
 E-mail : [pev.algerie@gmail.com](mailto:pev.algerie@gmail.com)  
 Site web : [www.sante.gov.dz](http://www.sante.gov.dz)

**Annexe VIII :**



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
**MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE**

**Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance**  
**Professeur Abdelkader HELALI**

**DÉCLARATION CONFIDENTIELLE PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDESIRABLE(S)  
 LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Date de la déclaration : |\_|\_| | |\_|\_| | |\_|\_|\_|\_|

**Informations du patient traité:**

Nom : |\_|\_|\_|\_| Prénom : ..... Age : ..... Sexe : ..... Taille : .....m Poids : ..... Kg  
 N° Tél. <sup>3 premières lettres</sup> ..... Antécédent du patient .....

**Les médicaments ont été reçus par :**

- le nouveau né directement
- la mère durant l'allaitement
- la mère durant la grossesse lors du.....trimestre. *Si disponible, indiquer la date des dernières règles.....*
- le père

**Description de la réaction indésirable**

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif d'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

*Si vous utiliser d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe.  
 Commencer en 1<sup>er</sup> par le médicament suspecté*

<p><b>Effet indésirable</b></p> <p>Date de survenue                   _ _     _ _     _ _ _ _   <i>Jour mois année</i></p> <p>Durée de l'effet    _ _   </p> <p>Type de réaction indésirable :                  .....                  .....                  .....</p>	<p><b>Évolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison  <input type="checkbox"/> sans séquelle  <input type="checkbox"/> avec séquelle(s), la(les)quelle(s) ?</p> <p><input type="checkbox"/> En cours  <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli  <input type="checkbox"/> Décès en relation avec la prise du médicament</p> <p><input type="checkbox"/> Oui  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Inconnue</p> <p><b>Conséquences sur la vie quotidienne</b> (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, etc..) :                  OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser : .....</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques)**

.....  
 .....  
 .....  
 .....







## REFERENCES

1. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments –Perspectives-politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004: Programme OMS de pharmacovigilance internationale [Internet]. [Cité 8 oct. 2019].
2. La pharmacovigilance dans le monde. [En ligne] Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), Nord Pas de Calais, 01 Juillet 2014. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>.
3. Caron J, Rochoy M, Gabonau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. *Therapies*. 1 avr. 2016;71(2):123-8.
4. Blayac J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française: la pharmacovigilance. Académie des sciences et lettres de Montpellier Conférences en ligne [Internet]. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. 2010 [cité 8 oct. 2019]
5. Organisation mondiale de la santé. Série des rapports techniques N498 Pharmacovigilance internationale : role des centres nationaux Geneve 1972
6. Heusghem C, Lechat P. \_Introduction. In : Heusghem C., Lechat P. \_ Les effets indésirables des médicaments, p. 22-21. Paris, Masson, 1973
7. Montastruc JL, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase Michel C. Nouvelles méthodes d'étude du risque médicamenteux : l'expérience du centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance. *Bull Acad Natl Med* 2005 ; 189 : 493-505.
8. International Conference on Harmonisation (ICH) Pharmacovigilance Planning (E2E) : mise en oeuvre en Suisse, Website : <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>, consulté le 05 avril 2010.
9. International Conference on Harmonisation (ICH), Post-Approval Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2D), Website: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA631.pdf>, consulté le 05 avril 2010.
10. Pinkston V, Swain EJ. Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, eds. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. 4th ed. 1998. MacMillan Reference Ltd, London; 282
11. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M. Postmarketing Safety Information: How Useful are Spontaneous Reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999; 8: S65-S71.
12. Venning GR. Identification of Adverse Reactions to New Drugs. III: Alerting Processes and Early Warning Systems. *BMJ* 1983; 286: 458-460.
13. Edwards IR. The Management of Adverse Drug Reactions: From Diagnosis to Signal. *Thérapie* 2001;56:727-733.
14. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed, John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY; 2002.
15. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A Pregnancy-Prevention Program in Women of Childbearing Age receiving Isotretinoin. *N Engl J Med* 1995, 333: 101-6.
16. Mann RD, Andrews EB. In: *Pharmacovigilance*, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England; 2002.
17. Mackay FJ. Post-marketing studies: the work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Saf* 1998; 19: 343-53.
18. Hetland ML. DANBIO: a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S205-7.
19. De Wals P, Dolk H, Bertrand F, Gillerot Y, Weatherall JA, Lechat MF. [Epidemiologic surveillance of congenital abnormalities using the EUROCAT Register]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1988 ; 36 : 273-82.
20. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. *Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives*. Editions INSERM, 1995.

21. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), Plan de gestion des risques. Website: [http://www.afssaps.fr/Activites/Plans-de-gestion-des-risques/Plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Plans-de-gestion-des-risques/Plan-de-gestion-des-risques/(offset)/0), consulté le 05 avril 2010.
22. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982; 2: 937.
23. Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 88-9
24. Bareille MP, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Liver damage and nonsteroidal antiinflammatory drugs: case non-case study in the French Pharmacovigilance Database. *Thérapie* 2001; 56: 51-5.
25. Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf* 2002; 25: 453-8.
26. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997 ; 16 : 355-65.
27. Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: current principles and practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996; 5: 363-75.
28. Van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; 56 : 733-8.
29. Mann RD, Rawlins MD, Fletcher P, Wood SM. Age and the spontaneous reporting of adverse reactions in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf* 1992; 1: 19- 23.
30. Thürmann P. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf* 2001; 24: 961-968
31. Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, Lagier E, Cambus JP, Valdiguié P, Montastruc JL. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 479-484.
32. Azaz-Livshits T, Levy M. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 309-314.
33. Levy M, Azaz-Livshits T, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse reactions in hospital: implementation. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 887-892.
34. Salame G, Péré JC, Chaslerie A. Liver injuries: a prospective study (Abstract). *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1990; 4: 133
35. Dugué A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Tournamille JF, Sailler L, Dedieu G, Salvayre R, Thouvenot JP, Massip P, Montastruc JL. Detection and incidence of muscular adverse drug reactions: a prospective analysis from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 285-292
36. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL; L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), McKeigue P. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 : 386-95.
37. Pr.Lagier G . *Thérapie* 1983 ;38 ;295 .
38. Bégaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. 3eme édition Bordeaux 1998.
39. BEGAUD B et coll, imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments ; *Thérapie*, 1985, vol. 40, p. 111-118. Lien <http://thesesante.ups-tise.fr/793/1/2014TOU32071.pdf>.
40. Lagier G, Vincens M, Lefebure B, Frélon JH. Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302
41. COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports. 23 aout 2005
42. Conseil de l'Europe, Comité des Ministres, 979<sup>ème</sup> réunion des Délégués des Ministres: Résolution ResAP (2006) sur un système de vigilance pour les effets indésirables.
43. Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité , *Thérapie* 2013.
44. ARMONE Y et coll, Réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments; *Thérapie*, 2011, vol. 66(6), p.517-525
45. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>

46. Pharmacopée européenne, 7e édition, 2009. Monographie : Vaccins pour usage humain. 01/2009 : 0153. P. 756.
47. REGNAULT Jean-Pierre. Éléments de microbiologie et d'immunologie. Montréal (Quebec) : Decarie, 2002. 601p.
48. MOULIN Anne-Marie. Aventure de la vaccination. La Flèche : Fayard, 1996. 498p (Coll. Penser la médecine).
49. LEPINE Pierre. Les vaccinations. Vendôme : Imprimerie des presses universitaires de France, 1975, 1ère Ed. 126p (Collection Que Sais-je?)
50. HANNOUN Claude. La vaccination. Vendôme : Presses universitaires de France, 1999. 127p (collection Que sais-je ?)
51. Beytout. J, Laurichesse H et Rey M. vaccinations. Encycl Med chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, 8-002-1010, 2001 : 14.
52. I.Kusters. Vaccins du futur : nouvelles technologies. Journal de pédiatrie puériculture 2001 ; 14 : 370-379.
53. Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. Science 1990 ; 247 : 1465-8.
54. Mir LM, Bureau MF, Gehl J, et al. High-efficiency gene transfer into skeletal muscle mediated by electric pulses. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 4262-7
55. Bertrand Bellier. Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. Revue Francophone des Laboratoires décembre 2009 ; 417 : 69 – 77.
56. The Lancet, The Russian vaccine for COVID-19 by Talha Khan Burki. Le 04 septembre 2020.
57. Journal La Croix, par C.Vinet le 23 Janvier 2021.
58. Logunov D. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine. The Lancet 2021.
59. Centre Gamaleya, RDIF, 2020
60. Russia's COVID-19 vaccine: Trial results 'encouraging but small', say experts. Euronews, le 4 septembre 2020.
61. Bade LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacité et sécurité du vaccin ARNm-1273 SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 ;( publié en ligne le 30 décembre. ) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
62. Ébauche de paysage des vaccins candidats COVID-19. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Date : 22 janvier 2021. Date d'accès : 23 janvier 2021
63. Cohen J. Russia's claim of a successful COVID-19 vaccine doesn't pass the 'smell test,' critics say. *Science*. Novembre 2020;
64. COVID-19 vaccine AstraZeneca (vaccin contre la COVID 19 'ChAdOx1-S'), EMA /60496/2021.
65. Annexe I, Résumé des caractéristiques du produit (COVID 19 Vaccine AstraZeneca). Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021, pending endorsement by the European Commission
66. COVID 19 Vaccination : supply and logistic guidance, 12 février 2021 by WHO.
67. Points sur les vaccins anti COVID, des avancés vitales pour nous.
68. Food and Drug Administration. FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine. 11 December 2020.
69. COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 concentrate for solution for injection. Package leaflet: Information for the recipient. Laboratoire : BioNTech-Pfizer, Feb 2021.
70. ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT. Notice : Information de l'utilisateur, Comirnaty dispersion à diluer pour solution injectable, Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Le site internet de l'Agence européenne des médicaments.
71. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* December 2020.
72. EFFETS INDÉSIRABLES DU VACCIN COMIRNATY DE PFIZER/BIONTECH. Article publié par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

73. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/666-janssen-covid-19-vaccine>
74. « Massacre : More than 10,000 Europeans KILLED by COVID-19 Vaccines According to Official EU Data »
75. Dr.Catherine Schuster-Bruce, INSIDER, 28 Mai 2021
76. [lepopulaire.fr/vaccins-covid-19-environ-4-000-declarations-d-effets-secondaires-en-limousin](http://lepopulaire.fr/vaccins-covid-19-environ-4-000-declarations-d-effets-secondaires-en-limousin)
77. « Covid-19 : le vaccin aurait un effet secondaire sur les règles » ([aufeminin.com](http://aufeminin.com))
78. Latest CDC Data Show Reports of Adverse Events After COVID Vaccines Surpass 200,000, Including 943 Among 12- to 17-Year-Olds • Children’s Health Defense ([childrenshealthdefense.org](http://childrenshealthdefense.org))
79. <https://www-express-co-uk.cdn.ampproject.org/c/s/www.express.co.uk/life-style/health/1462684/pfizer-covid-vaccine-side-effects-pulmonary-embolism-acute-myocardial-infarction/amp>
80. Occupational Safety and Health Administration — Wikipédia ([wikipedia.org](http://wikipedia.org))  
 « L’Occupational Safety and Health Administration (OSHA) est une agence gouvernementale fédérale des États-Unis dont la mission est la prévention des blessures, maladies et décès dans le cadre du travail. Pour ce faire, elle émet des règlements pour la sécurité et la santé au travail. L’OSHA a été établie par l’Occupational Safety and Health Act (en) de 1970, l’une des lois majeures sur la sécurité au travail aux États-Unis. OSHA a développé la Norme 29 CFR de Gestion de la Sécurité des procédés (PSM), « Gestion de la Sécurité des procédés de produits chimiques à très haute dangerosité ».
81. Rapport de DSRU, Samantha Lane et Pr Saad Sakhir , 07 Juin 2021
82. Jean-Michel Wendling, [infodujour](http://infodujour.com), 17 Juin 2021
83. What is Genomic Surveillance? Le 17 juin 2021. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD).
84. B Korber, WM Fischer, S Gnanakaran, H Yoon, J Theiler, W Abfalterer, B Foley, EE Giorgi, T Bhattacharya, MD Parker, DG Partridge, CM Evans, TI de Silva, CC LaBranche, DC Montefiori, “Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2”.
85. Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., et coll. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. [medRxiv](https://medrxiv.org/abs/2020.12.12.20261161), 2020-12.
86. NERVTAG: Update note on B.1.1.7 severity, 11 February 2021.
87. Tian, F., Tong, B., Sun, L., Shi, S., Zheng, B., Wang, Z. et coll. (2021). Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2. [bioRxiv](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.428000v1).
88. Bal A., Destras G., Gaymard A., Stefic K., Marlet J., Eymieux S., et coll (2021). Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69–V70, France, August to December 2020.
89. Greaney, A. J., Loes, A. N., Crawford, K. H., Starr, T. N., Malone, K. D., Chu, H. Y., & Bloom, J. D. (2021). Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. [Cell host & microbe](https://www.cell.com/cell-host-microbe).
90. Xie, X., Liu, Y., Liu, J. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. [Nat Med](https://www.nature.com/articles/s41591-021-11111-1) (2021).
91. Collier, D. A., De Marco, A., Ferreira, I. A., Meng, B., Datir, R., Walls, A. C., et coll. (2021). SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 sensitivity to mRNA vaccine-elicited, convalescent and monoclonal antibodies. [medRxiv](https://www.medrxiv.org/abs/2021.02.11.21251111).
92. Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J. et coll. (2020). Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. [medRxiv](https://www.medrxiv.org/abs/2020.12.24.20261161).



93. Pearson C. A. B. , Russell T. W. , Davies N. G. , Kucharski A. J. , CMMID COVID-19 working group 1, Edmunds W. J. , Eggo R. M. (2021). Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2
94. PANGO lineages. SARS-CoV-2 new variant report - B.1.351.
95. Wibmer, C.K., Ayres, F., Hermanus, T., Madzivhandila, M., Kgagudi, P., Lambson, B.E., Vermeulen, M., van den Berg, K., Rossouw, T., Boswell, M., et al. (2021). SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma (Immunology).
96. Nelson, G., Buzko, O., Spilman, P., Niazi, K., Rabizadeh, S., and Soon-Shiong, P. (2021). Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant. *BioRxiv* 2021.01.13.426558.
97. Madhi, S. A., Baillie, V., Cutland, C. L., Voysey, M., Koen, A. L., Fairlie, L., et coll. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B. 1.351 variant in South Africa. *medRxiv*.
98. Faria N. R., Morales Claro M., Candido D., Moyses Franco L. A., Andrade P. S., Coletti T. M. et coll. (2021). Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological.org*. Posted January 13, 2021. Accessed January 18, 2021.
99. Naveca, F., Nascimento, V., Souza, V., Corado, A., Nascimento, F., Silva, G., et coll. [1] (2021). COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P. 1.
100. Coutinho, R. M., Marquitti, F. M. D., Ferreira, L. S., Borges, M. E., da Silva, R. L. P., Canton, O., & Prado, P. I. (2021). Model-based evaluation of transmissibility and reinfection for the P. 1 variant of the SARS-CoV-2. *medRxiv*
101. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, June 21 2021 by Public Health England.
102. Sarah Cherian, Varsha Potdar, Santosh Jadhav, Pragya Yadav, Nivedita Gupta, Mousmi Das, Soumitra Das, Anurag Agarwal, Sujeet Singh, Priya Abraham, Samiran Panda, Shekhar Mande, Renu Swarup, Balram Bhargava, Rajesh Bhushan. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India.
103. Public Health Agency of Canada (PHAC). National definitions, classifications, and public health actions for SRAS-CoV-2 variants. Version 1.0. 2021-04-21
104. Wink PL, et al. First identification of SARS-CoV-2 Lambda (C.37) variant in Southern Brazil. *medRxiv*, 2021
105. Michel Roger ; Réjean Dion ; Judith Fafard ; Définitions pour la vigie sanitaire des variants du SRAS-CoV-2 et classification des lignées détecté(e)s au Québec Le 26 mai 2021
106. Covid-19 : l'Algérie face à la menace des variants. Publié le 05/05/2021 par Adlene Meddi. Le Point Afrique.
107. Covid-19 : 225 cas de variants détectés en Algérie durant le mois de juin. Publié le 21 juin 2021 par Algérie Presse Service.