

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 : SUIVI ACTIF D'UNE COHORTE DE PATIENTS VACCINES
CONTRE LA COVID-19**

Présenté et soutenu par :

- AFGHOUL AHLEM
- OULD OTMANE NOUR EL HOUDA
- RABIE SAIDA
- ZIANE BARROUDJA KHAWLA

Encadré Par : Pr. A. BENMHAMED

Présidente du jury : Pr O. Benazziz

Examineur : Pr A. Bouamra

Année universitaire : 2021-2022

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Allah le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

A notre encadreur Dr. BENMHAMED qui nous a proposé le thème de ce mémoire. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous sa direction, nous le remercions de nous avoir guidé.

A la présidente du jury Pr Benazziz et au membre examinateur Pr Bouamra : Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider et juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

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

Dédicaces

A MON TRES CHER EPOUX KARIM

Je ne peux exprimer en quelques mots tout ce que je ressens pour Toi.

Ta patience et ta compréhension m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles.

Que dieu nous unit à jamais.

Tiens à remercier mes parents : AHMED ET ZINEB

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 FILE HAROUN

Quand je prononce ce simple mot « Haroun » une immense fierté m'envahit et submerge mon cœur, je ne peux plus te porter dans mes bras mais je te porterai toujours dans mon cœur.

A MES CHERS FRERES & MES CHERES SŒURS

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A TOUT MA FAMILLE PATERNELLE ET EPOUNELLE « AFGHOUL » et « NOURINE » ;

A MES TRES CHERS AMIES : majda, khawla, houda, saaida, Karima

Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur, de succès professionnel

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

AHLEM

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude l'amour le respect et la reconnaissance. El hamdoullallah Ya rab

Aussi tout simplement que je dédie cette thèse

à mes chers parents :Mustapha et Djamila

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 CHER FRERE khalil & MES CHERES SŒURS anfel et abir

Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

a mon cher fiancé abdellah je tiens à te remercier énormément .je te souhaite une vie pleine de bonheur avec moi inchaallah.

A Toute MA FAMILLE PATERNELLE et MATERNELLE

A MES TRES CHERS AMIES : meriem et feriel

Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur, de succès professionnel

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci. Je vous aime

NOUR EL HOUDA

Dédicace:

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un
profond amour:*

*À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à
la source d'amour*

*Incessible, à la mère des sentiments fragiles qui
ma bénie par ces Prières*

*À ma mère **Fatima** et mon père **Ahmed***

À mon époux

À mes enfants

À mes chères frères et sœurs

À toutes les personnes de ma grande famille

KHAWLA

Dédicaces

A l'âme pure de ma mère :

Je dédie le fruit de mes efforts à la personne la plus chère et la plus précieuse de ma vie ; qui a éclairé mon chemin et m'a donné la force et la détermination de continuer le chemin; et a été une raison pour terminer mes études et m'a appris la patience et la diligence.

A mon cher père ; qui m'a soutenu tout au long de ma carrière scolaire ; merci beaucoup pour tous les efforts que vous avez faits pour moi ; que Dieu vous protège.

A mes chers frères et mes chères sœurs :

Vous avez un grand merci ; respect et appréciation ; je vous souhaite le bonheur dans votre vie ; dédicace spéciale pour « ABDO » ; « SAAD » ; « BILAL » ; « CHAHRA » et « ZINEB ».

Ma sœur bien-aimée « Oumelbaraka » ; mon amie et mon âme sœur ; je vous souhaite du bonheur dans votre prochaine vie ; merci beaucoup pour les doux jours que nous avons passés ensemble ; JE T'AIME.

A mes chères collègues :

Ce travail est le résultat de nos recherches et de notre coopération, merci beaucoup ; je vous souhaite le bonheur et le succès dans votre carrière professionnelle.

SADA

LISTE DES ABREVIATIONS

- **SARS COV-2:** Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2.
- **MERS-CoV:** Middle East Respiratory Syndrome.
- **COV:** corona virus.
- **COVID 19:** corona virus disease 19
- **OMS:** oraganisation Mondial de santé
- **TROD:** Tests rapides d'orientation diagnostique.
- **AAV:** virus adéno-associés.
- **VLP :** Virus-like particle.
- **HPV :** Papillomavirus humains.
- **CPA :** cellules présentatrices d'antigènes.
- **VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine.
- **CMH :** Complexe majeur d'histocompatibilité.
- **OGM :** Organismes génétiquement modifiés.
- **DSPC:** 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine.
- **PEG 2000 DMG:** 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3méthoxypolyéthylène glycol-2000.
- **HBCD:** 2-hydroxypropyl-3-cyclodextrine.
- **FDA:** Food and drug administration.
- **RCP:** Résumé des caractéristiques du produit.
- **ATU :** autorisation temporaire d'utilisation.
- **RTU :** recommandation temporaire d'utilisation
- **PRR:** Proportional Reporting Ratio
- **RDR:** Reporting Odds Ratio
- **CRK:** Créatine phosphokinase.
- **CIM:** Classification Internationale des Maladies
- **PMSI:** Programme de médicalisation des systèmes d'information.
- **ANSM:** Agence Nationale de Sécurité du médicament.
- **CRI:** Cercle réflexion sur l'imputabilité.

- **TC:** Lymphocyte cytotoxique.
- **TNF:** Tumeur Nécrosant facteur.
- **IL:** Inflammatoire Interleukines
- **SARS COV₂:** Syndrome respiratoire aigu Virus.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : 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.

FIGURE2 : Symptômes et manifestations observés.

FIGURE3 : Le modèle de l'emmental appliqué à l'épidémie liée au coronavirus SARS cov2

FIGURE4 : Test PCR de dépistage du SARS-CoV-2 par prélèvement nasal à Strasbourg le 21 août 2020

FIGURE 5 : Avantages de l'immunisation prime-boost (laboratoire Gamaleya)

FIGURE 6 : Des points de la vaccination contre le Covid 19

FIGURE 7 : Marqueurs de réponse humorale pouvant être utilisés dans le cadre de la COVID-19

FIGURE 8 : Chronologie des évènements

FIGURE 9 : Population d'étude

FIGURE 10 : Répartition des patients vaccinés de la cohorte selon l'âge

FIGURE 11 : Répartition des patients vaccinés à Blida selon l'âge

FIGURE12 : Répartition des patients vaccinés à Tipaza selon l'âge

FIGURE13 : Répartition des patients selon les centres de vaccination

FIGURE14 : Répartition des patients Selon le sexe à Tipaza

FIGURE15 : Répartition des patients selon le sexe à Blida

FIGURE16 : Répartition des patients selon l'état vaccinal

FIGURE17 : Répartition des patients selon l'état vaccinal à Blida

FIGURE18 : Répartition des patients selon l'état vaccinal à Tipaza

FIGURE19 : Répartition des patients vaccinés selon le type de vaccin de la 3ème dose

FIGURE20 : Répartition des patients vaccinés (3ème dose) par type de vaccin à Tipaza

FIGURE21 : Répartition des patients vaccinés (3ème dose) par type de vaccin à Blida

FIGURE22 : Répartition des patients vaccinés selon le changement du vaccin

FIGURE23 : Répartition des patients vaccinés ayant développé des effets indésirables

FIGURE24 : Répartition des patients vaccinés et Suivis ayant développés des EIs à Blida

FIGURE25 : Répartition des patients vaccinés et suivis ayant développés des EIs à Tipaza

FIGURE26 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis

FIGURE27 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis

FIGURE28 : Répartition des patients vaccinés selon la notion de covid

FIGURE29 : Répartition des patients vaccinés selon la notion de covid à Blida

FIGURE30 : Répartition des patients vaccinés selon la notion de covid à Tipaza

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 01 : 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

TABLEAU 02 : 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

TABLEAU 03 : Les différentes méthodes d'imputabilité

TABLEAU 04 : Les types des différentes méthodes d'imputabilité

TABLEAU 05 : Méthodes d'imputabilité utilisées en routine.

TABLEAU 06 : Décision combinant les critères chronologiques

TABLEAU 07 : Décision des critères sémiologiques

TABLEAU 08 : Décisionnelle de l'imputabilité

TABLEAU 09 : Décision des critères chronologiques

TABLEAU 10 : Décision des critères sémiologiques

TABLEAU 11 : Score d'imputabilité intrinsèque

Table des matières

Partie theorique	17
I - Introduction et problématique	18
II - SARS-COV19	19
II - 1 Historique :	20
II -2 Origine :	20
II -3 Transmission :.....	20
II -4 Clinique :.....	21
II -5 Agents Pathogènes :.....	22
II -6 Diagnostic :	22
6-1-Types de tests :	23
6-2- Tests « antigéniques »: recherche d'antigènes :.....	24
6-3- Tests sérologiques : recherche d'anticorps :.....	24
II -7 Traitement et recherche clinique.....	24
7-1-Comment les malades sont-ils soignés à ce jour ?	25
7-2-Quelles sont les pistes de traitement en développement.....	25
7-3-Où en est la recherche clinique dans le développement de médicaments ?	25
II -8 Prévention :	26
III - Vaccination Anti-Sars-Cov 19	27
III -1 Définition :.....	27
III -2 Les différents types de vaccin Anti-Sars-Cov 19 :.....	27
2-1- Les vaccins vivants atténués :	27
2-2- Les vaccins inactivés :.....	28
2-3- Les sous-unités vaccinales :.....	28
2-4-Vaccins de nouvelles technologies	29
III -3Sputnik V.....	31
3-1-Description	31
3-2-Classe	31
3-3-Composition :	32
3-4-Posologie :	32
3-5-Mode d'administration :	33
3-6-Effets indésirables :	33
III-4- Vaccine AstraZeneca	34
4-1-Description :	34
4-2-Classe :	34
4-3-Forme et présentation :	34
4-4-Nature et contenu de l'emballage extérieur :.....	35

<u>4-5-Composition :</u>	<u>35</u>
<u>4-6-Indications :</u>	<u>36</u>
<u>4-7-Posologie :</u>	<u>36</u>
<u>4-8-Mode d'administration :</u>	<u>36</u>
<u>4-9-Conservation :</u>	<u>36</u>
<u>4-10-Effets indésirables :</u>	<u>36</u>
<u>4-11-Mécanisme d'action :</u>	<u>38</u>
<u>4-12-Efficacité clinique :</u>	<u>38</u>
<u>III-5- Vaccine Moderna</u>	<u>40</u>
<u>5- 1-Description :</u>	<u>40</u>
<u>5- 2-Classe :</u>	<u>40</u>
<u>5- 3-Forme et présentation :</u>	<u>40</u>
<u>5- 4-Nature et contenu de l'emballage extérieur :</u>	<u>40</u>
<u>5- 5-Composition :</u>	<u>40</u>
<u>5-1. Antigène :</u>	<u>40</u>
<u>5-2. Excipients :</u>	<u>40</u>
<u>5-6 -Indications :</u>	<u>41</u>
<u>5- 7-Posologie :</u>	<u>41</u>
<u>5- 8-Mode d'administration :</u>	<u>41</u>
<u>5- 9-Mécanisme d'action :</u>	<u>41</u>
<u>5- 10-Conservation :</u>	<u>41</u>
<u>5- 11 -Efficacité clinique chez les adultes :</u>	<u>42</u>
<u>III-6- Vaccine Janssen-Janssen</u>	<u>43</u>
<u>6-1- Description :</u>	<u>43</u>
<u>6- 2-Classe :</u>	<u>43</u>
<u>6-3- Forme et présentation :</u>	<u>43</u>
<u>6-4- Nature et contenu de l'emballage extérieur</u>	<u>43</u>
<u>6-5- Composition :</u>	<u>43</u>
<u>6-5- Indications :</u>	<u>44</u>
<u>6-6-Posologie :</u>	<u>44</u>
<u>6-7-Mode d'administration :</u>	<u>44</u>
<u>6-8-Mécanisme d'action :</u>	<u>44</u>
<u>6-9- Conservation :</u>	<u>44</u>
<u>6-10-Effets indésirables :</u>	<u>45</u>
<u>6-11- Efficacité clinique :</u>	<u>47</u>
<u>III-7- SINOPHARM</u>	<u>49</u>
<u>7-1- Description :</u>	<u>49</u>

7-2- Classe :.....	49
7-3-Adjuvant :.....	49
7-4-Forme et présentation :.....	50
7-5-Composition :.....	50
7-6-Posologie :.....	50
7-7-Mode d'administration :.....	50
7-8-Essais cliniques :.....	50
7-9-Effets indésirables :.....	50
III-8- PFIZER.....	51
8-1-Description :.....	51
8-2-Classe :	51
8-3-Composition :.....	51
8-4-Excipients :	51
8-5-Mode d'administration :.....	52
8-6-Mécanisme d'action :.....	52
8-7-Effets indésirables :.....	52
8-8-L'efficacité :.....	53
III -9- La vaccination en Algérie :	53
IV - Immunité	56
IV -1 <u>Système immunitaire</u> :.....	56
IV -2 <u>Différents types d'immunité</u>	56
IV -3 <u>Immunité et Sars-Cov 19</u> :.....	58
IV -4 <u>Marqueurs biologiques de l'immunité au Sars- Cov 19</u> :.....	59
IV -5 <u>Tests et évaluation de l'immunité au Sars- Cov 19</u>	61
IV -6 <u>Durée de l'immunité vaccinale Anti-Sars-Cov 19</u> :.....	62
V - <u>Pharmacovigilance</u>	63
V -1 <u>Introduction</u> :	63
V -2 <u>Définition</u> :.....	63
V -3 <u>Objectifs de la pharmacovigilance</u> :	63
V -4 <u>Champs d'application de la pharmacovigilance</u> :.....	64
V -5 <u>Méthodes utilisées en pharmacovigilance</u> :.....	64
5-1- <u>Surveillance Passive</u>	65
5-2- <u>Recueil intensif des effets indésirable médicamenteux</u> :	65
5-3- <u>Surveillance active</u> :.....	65
5-4- <u>Etudes observationnelles comparative</u> :.....	67
V -6 <u>Evaluation du risque médicamenteux</u> :	68
6-1- <u>Exploitation des bases de données de pharmacovigilance</u>	69

V -7 Détection et évaluation des effets secondaires des médicaments	71
7-1 Détection et quantification de l'incidence des effets indésirables à partir des examens de laboratoires de biologie médicale :	71
7-2 Détection et quantification de l'incidence des effets indésirables à partir des bases de données d'hospitalisation	72
V -8 Outils de la pharmacovigilance (techniques) :	73
8-1 Imputabilité	73
PARTIE PRATIQUE.....	87
I - OBJECTIFS DE L'ETUDE	87
I - 1 Objectif principal	87
I - 2 Objectifs secondaires	87
II - METHODOLOGIE.....	87
II - 1 Population étudiée	87
II - 2 Critères de sélection des patients de l'étude	87
II - 3 Type d'étude.....	87
II - 4 Durée de l'étude	87
II - 5 Lieu de l'étude	87
III – MATERIELS ET METHODE APPLIQUEE	88
III - 1 Recueil des données.....	88
III – 2 Matériels utilisés.....	88
IV – METHODE STATISTIQUE UTILISEE	88
V - RESULTATS DE L'ETUDE :	88
1-Population d'étude.....	88
2-Répartition des patients selon l'âge :	89
3-Répartition des patients selon la région :	91
4-Répartition du patient selon le sexe :	91
5-Répartition des patients selon l'état vaccinal	92
6-Répartition des patients selon l'état vaccinal par centre de vaccination	92
7-Répartition du patient vaccinés selon le vaccin utilisé de la troisième dose.....	93
8-Répartition des patients par centre vaccinal selon le type de vaccin de la 3ème dose	94
9-Répartition des patients vaccinés ayant changé de vaccin lors de la troisième dose.	95
10-Répartition globale des patients vaccinés ayant développé des effets indésirables.....	95
11-Répartition par région des patients vaccinés ayant développé des effets indésirables.....	96
12-Répartition des effets secondaires post vaccinaux.....	97
13-Taux des patientes de la cohorte ayant développés un covid malgré la vaccination :	98
VI- DISCUSSION:.....	99
VII – FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE:	99

<u>VIII - PERSPECTIVE:</u>	100
<u>IX -Conclusion:</u>	101
<u>X-ANNEXE :</u>	<u>102</u>

PARTIE THEHORIQUE

I - Introduction et problématique

Depuis l'apparition en décembre 2019 à Wuhan, en Chine d'un nouveau coronavirus, maintenant nommé SARS-COV-2, une pandémie a été déclarée, et des interventions de santé publique ont été mises en place.

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 jour après jour.

Vers Novembre 2020, l'OMS annonçait que les premiers vaccins anticovid 19 seront bientôt mis sur le marché pharmaceutique.

En Octobre 2020, la variante Delta a été identifiée en Inde et en 24 novembre 2021, la variante Omicron a été signalée pour la première fois à l'OMS par l'Afrique du Sud

L'OMS recommande d'accélérer la couverture vaccinale contre le covid le plus rapidement possible, en particulier parmi les populations désignées comme hautement prioritaires qui ne sont pas vaccinés ou qui ne sont pas encore complètement vaccinés.

Plusieurs pays ont déjà adopté le principe du rappel vaccinal afin de contrer la montée en puissance du variant delta.

En Algérie, la vaccination anticovid19 a commencé en Mars 2020 avec une campagne de sensibilisation pour une bonne couverture vaccinale et un suivi de pharmacovigilance des patients vaccinés.

Des études de pharmacovigilance intensives ont été assurées par le laboratoire de recherche et développement en pharmacologie clinique de la faculté de médecine de Blida, et ce, à travers le suivi d'une cohorte de patients vaccinés au niveau de deux centres de vaccination, sélectionnés au niveau des wilayas de Blida et Tipaza, durant une période de trois mois allant du 20 Mars 2021 au 20 juin 2021.

L'objectif de notre travail est d'assurer un suivi intensif de pharmacovigilance et d'étudier l'état vaccinal anticovid19 de notre cohorte durant une période de trois mois allant du 01/01/2022 au 30/03/2022, soit, six mois après le premier suivi.

II - SARS-COV19

II - 1 Historique :

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), ce nom est inspiré par rapport à sa morphologie qui contient une « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus.

Bien que l'origine exacte du virus soit encore inconnue, la première éclosion a eu lieu à Wuhan en Chine en novembre 2019.

On sait déjà que plusieurs coronavirus peuvent infecter l'homme : trois coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux bénins (rhumes), le SRAS-CoV responsable du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRAS), et le MERS-CoV responsable d'une atteinte d'un syndrome respiratoire potentiellement sévère (syndrome respiratoire moyen). oriental). Le SRAS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'homme. Il est responsable de la maladie Covid-19 (CoronaVirus disease 2019). 1

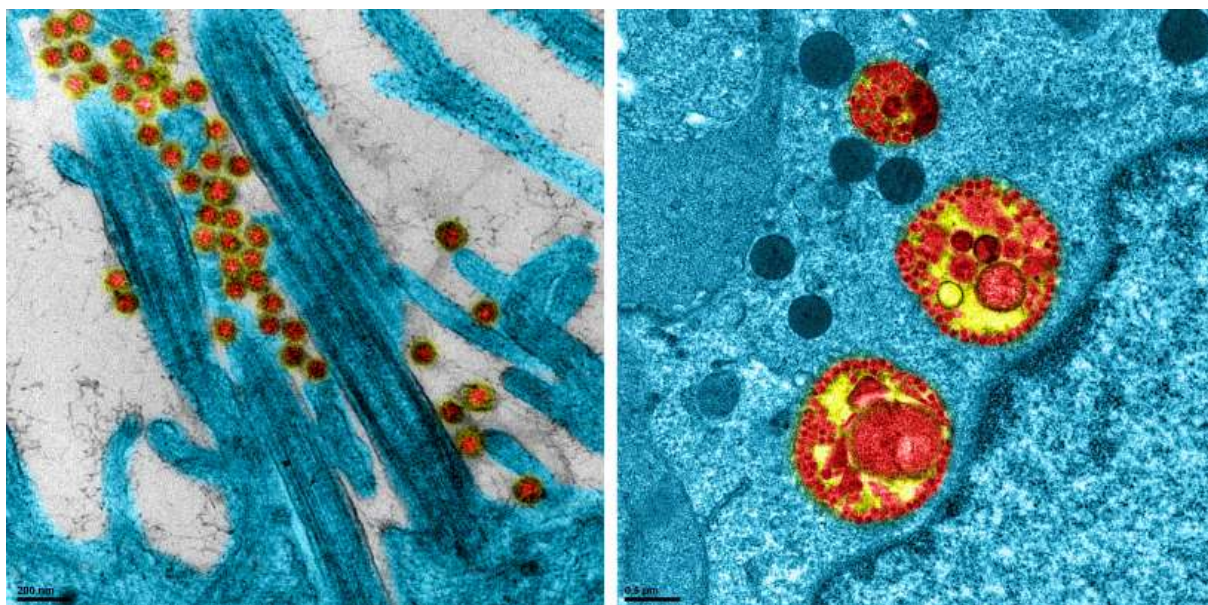


FIGURE1 : À gauche : des virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission. À droite : une cellule infectée par le virus.

L'OMS annonce que la maladie est transmissible entre humains, elle indique que les modes de transmission de la maladie sont probablement les mêmes que pour d'autres coronavirus.

Le 11 février, l'OMS nomme officiellement la maladie : « maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) ». Le virus est lui nommé : « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) »

Le 11 mars 2020, le directeur général de l'OMS qualifie la Covid-19 de pandémie, soulignant que c'est la première fois qu'une pandémie est causée par un coronavirus.2

II -2 Origine :

Le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche des virus qui infectent les chauves-souris que du MERS-CoV ou du SARS-CoV. Mais jusqu'à présent, aucune transmission virale directe n'a été décrite entre les chauves-souris et l'humain. C'est pourquoi Il reste deux hypothèses :

- Transmission du virus des chauves-souris à l'homme via une espèce animale encore non identifiée ;
- Le virus a circulé tranquillement chez l'homme pendant des années jusqu'à ce qu'une mutation récente le rende plus virulent et pathogène.

Il n'y a pas de données pour étayer la libération accidentelle du virus du laboratoire. 3

Comment le SARS-CoV-2 évolue-t-il ?

D'une manière générale, tous les virus mutent avec le temps. Des mutations apparaissent de façon aléatoire lorsqu'ils se multiplient :

de très nombreuses mutations du SARS-CoV-2 ont progressivement émergés et été identifiées.

certaines peuvent conduire à des variations de la transmissibilité du virus, de la sévérité de l'infection qu'il provoque ou de sa sensibilité à l'immunité acquise via de précédentes infections ou la vaccination.

À ce jour, les principaux virus mutants – on parle de « variants » – qui ont largement diffusé au niveau planétaire sont les suivants :

- Les variants Alpha (variant « britannique » ou B.1.1.7) et Delta (variant « indien » ou B.1.617.2), considérés comme étant plus contagieux que la souche virale « historique ».
- Les variants Bêta (« sud-africain » ou B.1.351) et Gamma (« brésilien » ou P.1), a priori moins sensibles à l'immunité acquise grâce à un vaccin ou à une infection antérieure.
- Le variant Omicron, apparu simultanément dans plusieurs régions du globe en novembre 2021,

II -3 Transmission :

Le SRAS-CoV-2 se propage d'une personne infectée à une personne non infectée par deux voies principales :

- contact direct avec des personnes infectées ou des surfaces qu'elles ont contaminées ;
- Transmission aérienne (ou aéroportée) du virus par des gouttelettes ou des aérosols émanant d'une personne infectée.
- La transmission interhumaine se produit principalement par des gouttelettes respiratoires ou des aérosols lors de la parole, de la toux ou des éternuements.

- Une grande partie des personnes infectées, en particulier les enfants, présentent peu ou pas de symptômes, mais peuvent tout de même propager la maladie.
- La période infectieuse est de 8 jours en moyenne, commençant environ 2 à quelques jours avant l'apparition des symptômes.

II -4 Clinique :

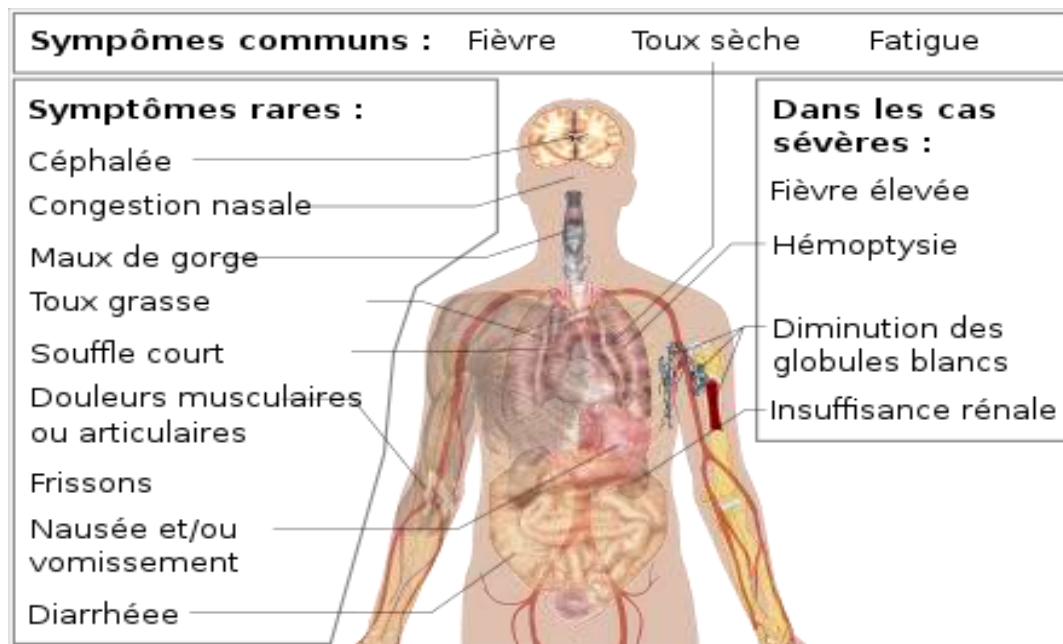


FIGURE 2 : Symptômes et manifestations observés.

Une étude française publiée le 27 mars 2020 décrit trois types de malades :

- patients présentant peu de signes cliniques mais avec une charge virale nasale élevée et étant très contagieux ;
 - patients ayant des symptômes légers au départ mais subissant une aggravation vers le dixième jour avec apparition d'un syndrome respiratoire aigu sévère malgré une charge virale qui diminue ; la réaction immunitaire au niveau pulmonaire ne serait plus régulée ;
 - patients avec une aggravation rapide vers un syndrome respiratoire aigu avec persistance d'une charge virale élevée dans le nez et dans la gorge et apparition d'une virémie sanguine à SARS-CoV-2 provoquant une défaillance multi-viscérale conduisant au décès.
- **signes cliniques principaux :**
 - la fièvre
 - la toux, le plus souvent sèche
 - une anosmie .une agueusie (perte du goût)
 - la dyspnée (gêne respiratoire)
 - **signes secondaires :**
 - la fatigue .
 - une perte d'appétit .

- Des crachats ,maux de gorge.5

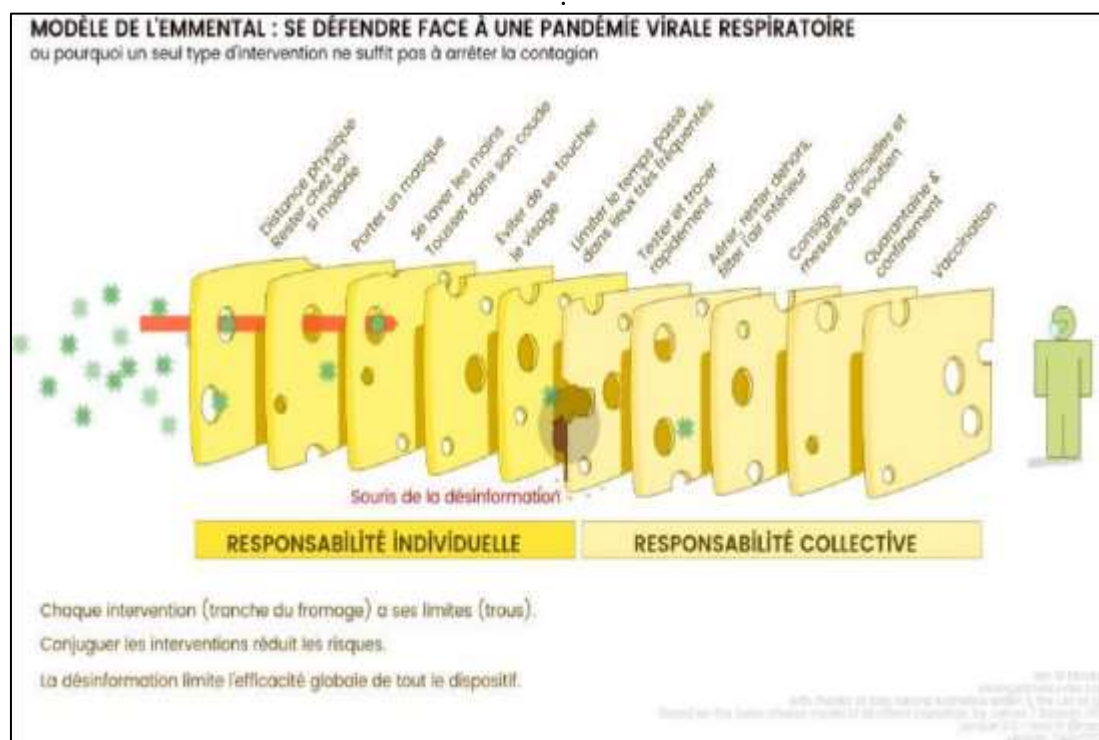


FIGURE 3 : Le modèle de l'emmental appliqué à l'épidémie liée au coronavirus SARS Cov2.

Source: Ian M. MacKay. Traduction : Nathalie Clot.

II -5 Agents Pathogènes :

La maladie infectieuse covid-19 est provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2

Les coronavirus sont une grande famille de virus, qui provoquent des maladies allant d'un simple rhume (certains virus saisonniers sont des coronavirus) à des maladies graves comme le MERS-COV ou le SRAS.

Il s'agit de virus à ARN (acide ribonucléique) enveloppés. Les virus enveloppés sont plus fragiles que les virus non enveloppés (ou virus "nus") et facilement détruits par les antiseptiques.

A l'extérieur de ce virus se trouve la protéine S (également appelée protéine de spicule ou protéine Spike). La protéine S est codée par l'ARN viral ; elle permet l'attachement aux cellules respiratoires, première étape de l'infection. Comme toutes les protéines, la protéine S est constituée d'un assemblage d'unités de base appelées acides aminés. Plus précisément, elle contient 1 273 acides aminés. Chaque acide aminé porte un numéro en fonction de sa position (n° 1 pour le premier acide aminé au n° 1 273 pour le dernier acide aminé). Chaque acide aminé est représenté par un code à une lettre. Par exemple, D est l'acide aspartique et G est la glycine. Ainsi, la mutation D614G correspond à une substitution d'une glycine par un acide aspartique en position 614 de la protéine.⁷

II -6 Diagnostic :

Il existe trois principaux types de tests : les tests virologiques et les tests antigéniques, qui recherchent la présence du virus dans l'organisme à un moment précis, et les tests sérologiques, qui détectent les anticorps que l'organisme produit après 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.

6-1-Types de tests :

RT-PCR (ou par biologie moléculaire, détection de gènes) :

Les tests PCR sont bien connus et couramment utilisés pour rechercher des virus. Ils détectent le matériel génétique du virus grâce à une méthode qui permet d'amplifier des fragments du génome viral présent dans un prélèvement.



FIGURE 4 : Test PCR de dépistage du SARS-CoV-2 par prélèvement nasal à Strasbourg le 21 août 2020.

Le déroulement d'un test RT-PCR pour diagnostic du SARS-CoV-2 se fait en quatre phases :

1-Prélèvement - Identification du patient, prélèvement nasopharyngé avec un écouvillon(8) (à ne pas confondre avec le prélèvement nasal, moins profond, utilisé pour certains tests antigéniques)(9) ou prélèvement oropharyngé avec un écouvillon par la bouche jusqu'à l'arrière-gorge (oropharynx)(10) ou prélèvement salivaire au moins minutes après avoir mangé et bu (en crachant dans un tube ou prélevé sous la langue soit en plaçant un écouvillon pendant une minute, soit avec une pipette)(11), Ce prélèvement peut être fait par les laboratoires de ville, les services des hôpitaux, ou même les médecins de ville.

2- Collecte et transport - Chaque plateau technique possède une organisation de collecte et de transport pour les laboratoires affiliés ; les entreprises spécialisées dans cette activité font la tournée des points de prélèvement et assurent le transport avec les précautions sanitaires adéquates ; notamment pour le SARS-CoV-2, les échantillons doivent être conservés à 4 °C. Durée pour la collecte et le transport : typiquement un demi-jour à un jour, éventuellement plus rapide si le prélèvement est à proximité du plateau d'analyse.

3- Analyse - L'analyse PCR est faite au moyen d'un thermocycleur. Il existe de nombreux types d'appareils correspondant à des usages différents, les thermocycleurs travaillent par lot de 64 échantillons et peuvent analyser jusqu'à 1 000 à 3 000 échantillons par 24 h. Durée :

quel que soit l'appareil d'analyse RT-PCR, il faut compter 3 à 4 heures pour faire l'analyse (préparation, cyclage et lecture du résultat).

4- Résultats - La délivrance du résultat au demandeur est faite par voie électronique, donc assez rapide.

En pratique, un test RT-PCR prend 1/2 jour à 2 jours.

6-2- Tests « antigéniques »: recherche d'antigènes :

Ces tests (appelés lateral flow tests en anglais) donnent un résultat en 10 minutes(12) à 30 minutes, et sont fondés sur la recherche d'antigènes du virus(13). Ils sont cependant moins sensibles et une confirmation du résultat par RT-PCR peut être nécessaire. Le principal avantage de ces tests est d'être plus simple et rapide à conduire que les tests virologiques de référence.

Il existe 3 tests antigéniques autorisés en France : le test antigénique nasopharyngé, le test antigénique nasal (réalisé par des professionnels) et l'auto-test antigénique nasal (réalisé par la personne elle-même) qui peut être supervisé par un professionnel pour l'obtention du pass sanitaire. Les tests par prélèvement nasal au lieu de nasopharyngé sont moins profonds. Il existe également des tests antigéniques salivaires.(14)

6-3- Tests sérologiques : recherche d'anticorps :

Un test sérologique détecte la présence d'anticorps développés à la suite d'une infection par le coronavirus 2019 dans le sang. Comme pour les tests RT-PCR, l'intérêt du test dépend de l'antigène détecté. 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.

Les tests sérologiques permettent aux épidémiologistes et aux décideurs publics de connaître la part de la population générale qui a été réellement infectée depuis le début de la pandémie, d'évaluer le nombre de cas asymptomatiques et de préciser le coefficient de contamination de l'épidémie, et sont surtout un élément clé pour statuer de la réponse à la pandémie d'une population donnée. (15)

II -7 Traitement et recherche clinique

Pour les cas bénins, dans 85 % des cas, un traitement symptomatique est suffisant, avec des médicaments anti-fièvre, des maux de tête comme le paracétamol. Zinc et Vitamine C.

Les médicaments anti-inflammatoires doivent être évités si possible.

En septembre 2021, il n'existe aucun traitement efficace ou remède spécifique pour le SRAS-CoV-2 reconnu par l'Organisation mondiale de la santé. "Les soins de soutien les plus efficaces sont l'oxygénothérapie pour les patients gravement malades et ceux à risque de développer une maladie grave, ainsi qu'une assistance respiratoire plus avancée telle que la ventilation pour les patients dans un état critique. La dexaméthasone est un corticostéroïde, peut aider à réduire le temps de ventilation et sauver des patients dans des conditions critiques.16

Le 4 novembre 2021, le [Royaume-Uni](#) devient le premier pays au monde à commercialiser le [molnupiravir](#), un [antiviral](#) contre la COVID-19, pris sous forme de comprimés et destiné

aux malades présentant un risque de forme grave. Ce traitement a été développé par le laboratoire américain [Merck](#), commercialisé sous le nom de Lagevrio.¹⁷

Pour les patients à risque de forme grave et en l'absence d'interaction avec des médicaments qu'ils reçoivent déjà, un traitement antiviral, le **Paxlovid**, est recommandé. Il réduit le risque d'hospitalisation.

Comment les malades sont-ils soignés à ce jour ?

Il est conseillé de consulter un médecin, qui prescrira un traitement adapté au patient. Les médecins peuvent également s'assurer que les patients ne présentent pas de signes de maladie grave ou de risque de complications nécessitant une surveillance plus étroite, un traitement particulier voire une hospitalisation : (augmentation de la fréquence respiratoire, hypotension artérielle, confusion, déshydratation, détérioration brutale de l'état général...)

À l'hôpital, en plus du traitement symptomatique, l'oxygénothérapie et la prévention de la thrombose veineuse peuvent également être mises en œuvre. En cas d'exacerbation, les soins prodigués compensent la défaillance du patient, qu'il s'agisse du système respiratoire (intubation, ventilateur, etc.), du système cardiovasculaire (antiarythmiques, anticoagulants, etc.) ou du système rénal (dialyse, etc).

Le développement de protocoles de gestion des complications a amélioré les résultats depuis le début de l'épidémie et permet de réduire la durée d'hospitalisation et la fréquence des décès associés à la maladie.

Quelles sont les pistes de traitement en développement ?

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

Développement de médicaments antiviraux, conçus pour inhiber l'entrée ou la réplication des virus dans les cellules ; agents immunomodulateurs, pour contrôler la dérégulation de la réponse immunitaire qui entraîne des complications majeures associées à la maladie ;

Le développement de l'immunothérapie, qui confère aux patients une immunité contre les virus à des fins thérapeutiques ou préventives

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.

Où en est la recherche clinique dans le développement de médicaments ?

Plus de 1 500 essais cliniques sont menés dans le monde pour trouver des traitements efficaces contre la maladie. Ils évaluent des médicaments déjà disponibles, qu'ils soient antiviraux ou immunomodulateurs. Certaines de ces molécules semblent raccourcir la durée des symptômes liés à la maladie, mais jusqu'à présent, seuls les corticoïdes (dexaméthasone,

méthylprednisolone) ont définitivement montré qu'ils réduisaient de 30% la mortalité des formes graves de Covid-19 au-dessus.

Cependant, l'association de plusieurs molécules a le potentiel d'obtenir des résultats plus probants que la monothérapie. Par conséquent, les recherches se poursuivent. 18

II -8 Prévention :

Hygiène

Les mesures d'hygiène reposent avant tout sur le respect des gestes barrières : se laver les mains, éternuer et tousser dans les coudes, utiliser des mouchoirs jetables, se saluer sans contact physique, respecter une distance minimale de 2 mètres (nouvelle recommandation, pas la précédente) et Portez un masque adapté lorsque cela est recommandé.

Les rassemblements de groupe, professionnels, amicaux ou familiaux doivent également être limités à 6 personnes maximum

Il faut aussi aérer régulièrement les locaux, en raison d'une transmission possible par aérosols (ceux-ci pouvant rester longtemps en suspension dans l'air).

Vaccination : elle est associée aux mesures d'hygiène 6

III - Vaccination Anti-Sars-Cov 19

III -1 Définition :

La vaccination est l'administration d'un agent antigénique, le vaccin, dans le but de stimuler le système immunitaire d'un organisme vivant afin d'y développer une immunité adaptative contre un agent infectieux. La substance active d'un vaccin est un antigène dont la pathogénicité du porteur est atténuée afin de stimuler les défenses naturelles de l'organisme (son système immunitaire). La réaction immunitaire primaire permet en parallèle une mise en mémoire de l'antigène présenté pour qu'à l'avenir, lors d'une vraie contamination, l'immunité acquise puisse s'activer de façon plus rapide et plus forte.

La vaccination s'effectue sur un individu sain soit par injection sous-cutanée ou intramusculaire soit par voie orale, selon des pratiques le plus souvent réglementées. En général, chaque acte de vaccination est documenté (exemple : dans un carnet de vaccination).

L'Organisation mondiale de la santé estime que la vaccination est l'une des Interventions sanitaires les plus efficaces et les plus économiques.

Un vaccin est une préparation d'un ou plusieurs antigènes microbiens utilisés pour induire une immunité protectrice et durable de l'organisme, en faisant appel à l'immunité adaptative, par opposition à l'immunité innée. Le but principal des vaccins est d'obtenir, par l'organisme lui-même, la production d'anticorps et l'activation de cellules T (lymphocyte B ou lymphocyte T à mémoire) spécifiques à l'antigène. Une immunisation réussie doit donc procurer une protection contre une future infection d'éléments pathogènes identifiés. Un vaccin est donc spécifique à une maladie mais pas à une autre. (19)

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

La substance active d'un vaccin est soit un agent antigénique à pathogénicité atténuée par une forme tuée ou affaiblie du micro-organisme pathogène, ou par une de ses toxines, ou par une de ses composantes caractéristiques, par exemple une protéine d'enveloppe, soit un acide nucléique. Plusieurs types de vaccins existent selon le procédé utilisé pour obtenir des anticorps neutralisants : virus entiers atténués ou inactivés, vecteurs viraux génétiquement modifiés répliatifs ou non répliatifs, sous-unités vaccinales obtenues par recombinaison génétique, anatoxines et acides nucléiques (ADN, ARN messenger). (20)

III -2 Les différents types de vaccin Anti-Sars-Cov 19 :

2-1- Les vaccins vivants atténués :

Contiennent un agent infectieux vivant. Le pouvoir pathogène du virus ou de la bactérie est atténué par différents procédés, de manière à ce que son administration n'entraîne pas de maladie (ou une maladie très bénigne).

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.

Toutefois, par précaution, ces vaccins sont contre indiqués chez la femme enceinte et chez les personnes immunodéprimées. Les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune et le vaccin oral contre la fièvre typhoïde sont des vaccins vivants atténués.

2-2- Les vaccins inactivés :

Contiennent des agents infectieux (ou une toxine produite par ceux-ci) qui ont été tués grâce à un produit chimique ou par la chaleur. Ils sont donc totalement inoffensifs, mais restent capables de susciter une réponse du système immunitaire.

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

Le vaccin injectable contre la poliomyélite, les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'Haemophilus influenza de type b, l'hépatite A, l'hépatite B, le pneumocoque, la grippe, l'encéphalite à tiques d'Europe centrale, l'encéphalite japonaise, et la méningite à méningocoques (A, C, W, Y) sont des vaccins inactivés. (21)

2-3- Les sous-unités vaccinales :

2-3-1- Les anatoxines :

Les vaccins à base d'anatoxine sont à base de toxine produite par certaines bactéries (p. ex. le tétanos ou la diphtérie).

La toxine, qui envahit la circulation sanguine, est en grande partie responsable des symptômes de la maladie. La toxine à base de protéine est rendue inoffensive (anatoxine) et est utilisée comme antigène dans le vaccin pour induire l'immunité.

Afin de renforcer la réponse immunitaire, l'anatoxine est adsorbée sur des sels d'aluminium ou de calcium, qui servent d'adjuvants.

2-3-2- Les vaccins polysaccharidiques :

Certaines bactéries, lorsqu'elles infectent les humains, sont protégées par une capsule polysaccharidique (sucre) qui leur permet d'échapper aux systèmes de défense de l'organisme, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Les vaccins polysaccharidiques déclenchent une réponse immunitaire contre les molécules présentes dans la capsule de l'agent pathogène. Ces molécules sont de petite taille et leur immunogénicité est souvent moindre. De ce fait, elles ont tendance à :

- 1/ Ne pas être efficaces chez les nourrissons et les jeunes enfants (de moins de 18–25 mois),
- 2/ Induire seulement une immunité à court terme (réponse immunitaire lente, lente augmentation du taux d'anticorps, absence de mémoire immunitaire).

Les exemples de vaccins polysaccharidiques sont des vaccins anti-méningococciques contre *Neisseria meningitidis* groupe A, C, W135 et Y ainsi que des vaccins anti-pneumococciques (22)

2-4-Vaccins de nouvelles technologies

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

Les agents pathogènes difficiles à cultiver en laboratoire posent des défis pour le développement de vaccins. C'est le cas de plusieurs virus comme le VHB, le VHC, des bactéries comme *Mycobacterium leprae* ou *Helicobacter pylori*, et des parasites comme *Plasmodium falciparum* (*Plasmodium*). Par conséquent, une percée est la production de protéines recombinantes issues de techniques de génie génétique. Un gène exprimant un antigène capable d'induire une réponse immunitaire protectrice est inséré dans le plasmide. Il est ensuite introduit dans un vecteur tel que des bactéries (*E. coli*), des levures (*Saccharomyces cerevisiae*), des cellules de mammifères dans des lignées cellulaires (cellules ovariennes de hamster chinois, cellules Vero...) ou des virus. Ces cellules expriment alors des molécules recombinantes qui conservent leurs propriétés antigéniques et immunogènes.

(23 et 24)

2-4-2-Les vaccins à ADN :

La vaccination par ADN est une technique de protection contre les maladies par injection d'ADN génétiquement modifié. L'ADN injecté entraîne chez les cellules visées une réponse immunologique protectrice par la production d'un antigène.

Cette approche vaccinale a permis d'obtenir des résultats prometteurs lors d'expérimentations sur des modèles animaux. La recherche étudie cette approche pour la lutte contre les maladies virales, bactériennes et parasitaires chez l'homme, ainsi que pour la lutte contre plusieurs types de cancers.

Les vaccins à ADN sont produits grâce au génie génétique. Ils prennent la forme de plasmide (ADN circulaire). L'ADN utilisé est celui qui code l'antigène d'un pathogène. La vaccination comme les vaccins traditionnels permet à un organisme traité d'être protégé d'une maladie en produisant une réponse immunitaire spécifique. Les vaccins à ADN sont un développement récent en médecine qui présente un grand potentiel. (25)

2-4-3-Les vaccins à ARNm :

Un vaccin à ARN, ou vaccin à ARN messenger, est un type de vaccin activant le système immunitaire adaptatif au moyen d'ARN messagers (26) dont la séquence nucléotidique code une protéine identique ou semblable à un antigène d'agent pathogène ou à un antigène tumoral. Cette protéine est produite directement dans les cellules cibles par traduction de l'ARN messenger contenu dans le vaccin, et est reconnue par le système immunitaire de l'organisme, qui réagit en produisant des anticorps dirigés contre l'agent pathogène ou le cancer qu'on cherche à neutraliser. Ce type de vaccins présente certains avantages sur les vaccins à ADN du point de vue de la fabrication, du mode d'administration aux patients et de la sécurité d'utilisation (27*28), et a pu montrer des effets prometteurs lors d'essais cliniques sur les humains. Les vaccins à ARN pourraient également présenter un intérêt contre certains cancer

2-4-4-Vecteurs vivants recombinants :

Les stratégies de vaccination utilisant des vecteurs recombinants vivants peuvent être considérées comme une optimisation des stratégies de vaccination par ADN, où l'étape d'infiltration du matériel génétique dans les cellules s'est avérée particulièrement efficace et non limitative. Les séquences de gènes vaccinaux sont ici délivrées par des bactéries vivantes ou, en particulier, des vecteurs viraux. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes nécessaires à la réplication virale peuvent avoir été modifiés et remplacés par des séquences codant pour l'antigène d'intérêt. Plusieurs virus ont été génétiquement modifiés afin de pouvoir être utilisés comme vecteurs de vaccination. Parmi eux, l'adénovirus, le virus adéno-associé (AAV), le rétrovirus, le virus de la vaccine et divers virus de la famille des Poxviridae sont principalement utilisés. L'un des avantages significatifs de ces vecteurs est que leur administration imite l'infection naturelle, facilitant l'induction de réponses immunitaires fortes et durables. Leur capacité à induire des réponses cellulaires et/ou humorales suite à une seule injection souligne leur efficacité.

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.

B/ Les vaccins à vecteur viral non répliatif

Ces vaccins fonctionnent de la même manière que les vaccins qui utilisent des vecteurs viraux répliatifs, sauf qu'une fois à l'intérieur de la cellule, le virus ne fabriquera que l'antigène sélectionné 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 composées de sous-unités de protéines recombinantes capables de s'assembler en des structures particulières rappelant les particules virales. L'assemblage particulière de ces immunogènes et l'absence de génomes viraux en font des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de leur 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. Les gènes codant les protéines structurales sont clonés puis exprimés dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement composées uniquement de protéines de capsid. 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).

Cette greffe d'antigènes est principalement réalisée par génie génétique pour produire des protéines de fusion entre des antigènes et des protéines de structure. Parfois, l'association entre deux entités est réalisée par couplage chimique.

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

La compréhension du rôle majeur joué par les cellules dendritiques dans l'induction des réponses immunitaires a fait de ces cellules un acteur clé dans le développement vaccinal. La capture et la présentation des antigènes par ces cellules sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin. Aujourd'hui de nombreuses stratégies cherchent à délivrer spécifiquement les antigènes vers les cellules dendritiques. Pour cela, les antigènes peuvent être couplés à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes ayant la capacité de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques. Plus récemment, il a également été proposé de cibler spécifiquement les CPA à l'aide de vecteurs viraux recombinants (lentivirus) pseudotypés avec une enveloppe mutée, rendue spécifique des cellules dendritiques. Globalement, il a été montré que ces stratégies favorisent la présentation antigénique par les CPA et l'induction des réponses cellulaires. Ces stratégies sont principalement développées 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 utilisés plus spécifiquement en immunothérapie anti-tumorale, ils constituent un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses cellulaires. Ils sont formés de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées d'antigènes tumoraux. L'utilisation de cellules tumorales inactivées associées à l'adjuvant dans la vaccination anti-tumorale est conceptuellement satisfaisante, car ces cellules constituent la véritable source d'antigènes tumoraux qui seront reconnus positivement en présence d'adjuvant.

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.

Alternativement, l'utilisation de cellules dendritiques chargées d'antigènes tumoraux est une stratégie plus directe qui peut efficacement induire des réponses T spécifiques chez les patients traités. Les antigènes tumoraux peuvent être fournis 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.

(30)

III -3 Sputnik V

3-1-Description :

Vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliquatif (Adenovirus). Autres noms : Spoutnik V, Gam-COVID-Vac.

3-2-Classe :

Vecteur viral vivant non répliquatif

3-3-Composition :

Le vaccin Sputnik V, du laboratoire russe Gamaleya, utilise la protéine S (ou protéine de spicule) complète du SARS-CoV-2, dont le gène est inséré dans le génome d'un adénovirus humain non répliquatif de type 26 ou de type 5.

Chaque dose de vaccin Sputnik V contient 10^{11} particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) exprimant la protéine S.

3-4-Posologie :

Deux doses par voie intramusculaire : J0 et J21.

Le schéma vaccinal comporte deux doses administrées par voie intramusculaire à 21 jours d'intervalle. Une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd26-S est administrée à J0 et une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd5-S est administrée à J21 jours.

Cette stratégie consistant à utiliser deux vaccins différents est appelée "prime-boost" ou "amorce-rappel". L'utilisation de deux vecteurs différents, expliquée sur ce site dédié au vaccin, a pour but d'éviter l'effet d'une immunité anti-vecteur développée après la première injection et qui pourrait nuire à l'efficacité de la deuxième (Figure 5).

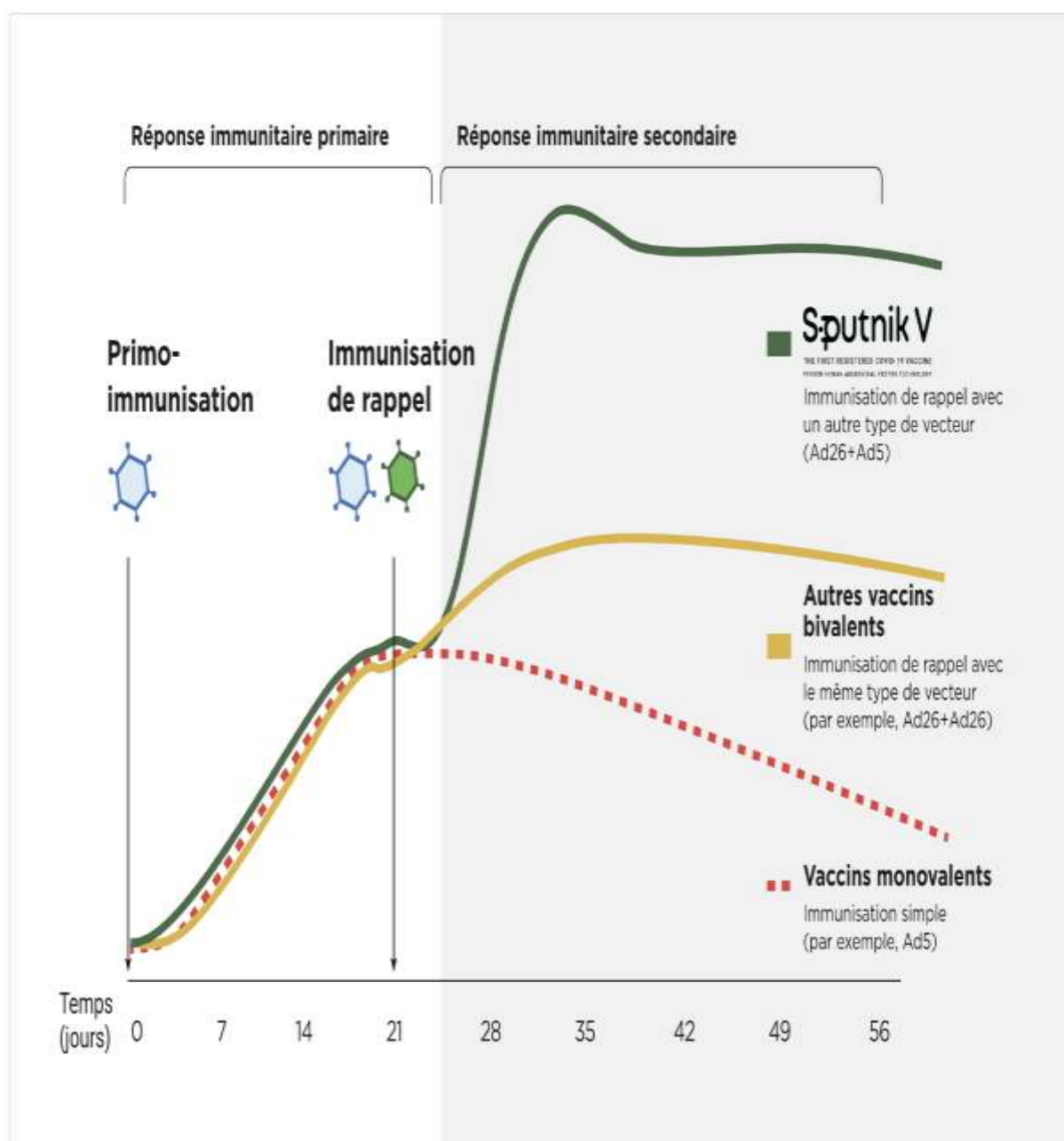


FIGURE 5: Avantages de l'immunisation prime-boost (laboratoire Gamaleya)

Source : site Sputnik V.

3-5-Mode d'administration :

Ce vaccin est administré par voie intramusculaire.

3-6-Effets indésirables :

Essai de phase 1 et 2 :

Les données de tolérance ont été recueillies de J0 à J21 en phase 1 et de J0 à J42 en phase 2. Aucun événement indésirable grave n'a été détecté. La survenue d'un effet secondaire était plus fréquente après la seconde injection. Une douleur au point d'injection était signalée par 58% des participants (52,6% avec le vaccin congelé et 63,2% avec le lyophilisé). Les événements indésirables

Systémique les plus fréquents étaient une hyperthermie (52% des participants sur l'ensemble des sujets inclus dans les deux essais, 81,6% avec les vaccins congelés, 23,6% avec les lyophilisés), des céphalées (respectivement 42%, 52,6% et 31,6%), une asthénie (respectivement 28%, 44,7% et 10,5%), et douleurs musculaires et douleurs articulaires (respectivement 25%, 28,9% et 23,7%).

Essai de phase 3 :

L'analyse des événements indésirables graves a porté sur 21 862 participants (dont 19 866 ont reçu deux doses) : sur les 70 événements de ce type enregistrés, aucun n'a été rattaché à la vaccination.

Au cours de l'étude, quatre décès ont été enregistrés : aucun n'était en lien avec le vaccin ; 2 décès liés au covid ont été enregistrés dans le bras vacciné à J4 et J5 et les participants ont été considérés comme infectés avant l'inclusion dans l'étude.

Chez les 2 144 participants de plus de 60 ans, le groupe vacciné (n = 1 611) ne différait pas du groupe placebo (n = 533) pour l'âge, le sexe, l'existence d'affections chroniques et le risque d'exposition au SARS-CoV-2. Chez les 1 369 participants ayant reçu deux doses (1 029 vaccinés, 340 dans le groupe placebo), les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe vacciné étaient un syndrome pseudogrippal (15,2 % contre 8,8 % dans le groupe placebo) et une réaction locale (5,4 % contre 1,2 % dans le groupe placebo). Aucun effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3 n'a été relié à la vaccination. Les données publiées ne permettent pas d'évaluer la tolérance dans les autres classes d'âge.

3-7-Efficacité vaccinale :

A partir du 21ème jour après la première dose :

- L'efficacité globale du vaccin était de 91,6 % on dénombrait 16 cas de covid 19 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 (31)

III –4-Vaccin AstraZeneca

4-1-Description :

Vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliquatif (adénovirus de chimpanzé). Autres dénominations : Oxford AZD1222 ; ChAdOx1-S ; COVID-19 Vaccine AstraZeneca.

4-2-Classe :

Vecteur viral vivant non répliquatif

4-3-Forme et présentation :

Ce vaccin se présente sous la forme d'une solution pour injection en flacon multidose .La suspension est incolore à légèrement brune, claire à légèrement opaque, avec un pH de 6,6.

4-4-Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Flacon de 8 doses :

- 4 ml de suspension dans un flacon de 8 doses avec bouchon (élastomère avec une capsule en aluminium).

Chaque flacon contient 8 doses de 0,5 ml.

Boîte de 10 flacons multidoses.

Flacon de 10 doses :

- 5 mL de suspension dans un flacon de 10 doses avec bouchon (élastomère avec une capsule en aluminium).

Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 mL.

Boîte de 10 flacons multidoses.

4-5-Composition :

Une dose (0,5 mL) contient :

1. Antigène :

Au moins $2,5 \times 10^8$ particules virales (U.I.) de l'Adénovirus de chimpanzé, codant la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S) *

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

2. Excipients :

- L-Histidine
- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
- Chlorure de magnésium hexahydraté
- Polysorbate 80 (E 433)
- Éthanol (environ 2 mg dans une dose)
- Saccharose
- Chlorure de sodium
- Édétate de disodium (dihydraté)
- Eau pour préparation injectable

4-6-Indications :

Le vaccin AstraZeneca est indiqué pour l'immunisation active contre le coronavirus SARS-CoV-2 afin de prévenir la covid 19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

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

4-7-Posologie :

Personnes âgées de 18 ans et plus :

Deux doses distinctes de 0,5 mL chacune. La seconde dose doit être administrée entre 4 et 12 semaines (28 à 84 jours) après la première dose.

4-8-Mode d'administration :

Le vaccin AstraZeneca est uniquement destiné à une injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde.

Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

4-9-Conservation :

Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et ne pas congeler. Conservez les flacons à l'abri de la lumière à l'intérieur du carton. 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.

4-10-Effets indésirables :

1- profil de tolérance :

La tolérance globale de AstraZeneca est basée sur une analyse des données combinées de quatre essais cliniques de phase I/II, II/III et III conduits au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud, et des données d'un essai clinique supplémentaire de phase III conduit aux Etats-Unis, au Pérou et au Chili. Au moment de l'analyse, un total de 56 124 participants âgés de ≥ 18 ans avaient été randomisés et parmi eux, 33 869 ont reçu au moins une dose de AstraZeneca et 31 217 ont reçu 2 doses.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient :

- une sensibilité au site d'injection (68%),
- une douleur au site d'injection (58 %),
- des céphalées (53 %),
- de la fatigue (53 %),
- des myalgies (44 %),
- un malaise (44 %),
- une fièvre (incluant un état fébrile (33 %) et de la fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (8 %),
- des frissons (32 %),

- des arthralgies (27 %) et des nausées (22 %).

La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et se sont généralement résolus en quelques jours après la vaccination.

Suite à la vaccination par AstraZeneca, les personnes vaccinées peuvent présenter plusieurs effets indésirables survenant en même temps (par exemple, des myalgies / arthralgies, des céphalées, des frissons, de la fièvre et un malaise).

Par rapport à ceux signalés avec la première dose, les effets indésirables rapportés après la seconde dose étaient d'intensité plus légère et de fréquence moindre.

2-Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables sont organisés par les classes d'organe du système MedDRA (SOC). La fréquence d'apparition des effets indésirables est définie 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 ($< 1/10\ 000$) ;
- indéterminé (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : diminution de l'appétit.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : vertiges, somnolence, léthargie.
- Rare : paralysie faciale.
- Très rare : syndrome de Guillain-Barré.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, diarrhée.
- Peu fréquent : douleurs abdominales

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Peu fréquent : hyperhidrose, prurit, éruptions cutanées, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

- Très fréquent : arthralgies, myalgies.
- Fréquent : douleurs dans les extrémités.

- Peu fréquent : spasmes musculaires.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : sensibilité, douleur, chaleur, prurit, ecchymose 6, fatigue, malaise, état fébrile, frissons.
- Fréquent : gonflement, érythème au site d'injection ; fièvre 7, maladie pseudo-grippale, asthénie.

4-11-Mécanisme d'action :

Le vaccin AstraZeneca est un vaccin monovalent composé d'un seul vecteur recombinant d'adénovirus de chimpanzé à réplication déficiente (ChAdOx1) codant la glycoprotéine S du SARS-CoV-2. La protéine vaccinale S du SARS-CoV-2 est exprimée dans sa conformation trimérique de pré-fusion ; la séquence codante n'a pas été modifiée afin de stabiliser la protéine S exprimée dans la conformation de pré-fusion. Après administration, la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 est exprimée localement, stimulant ainsi les réponses immunitaires cellulaires et les anticorps neutralisants, contribuant à la protection contre la covid 19.

4-12-Efficacité clinique :

(Analyse des données mises en commun de COV002 et COV003)

L'efficacité clinique du vaccin AstraZeneca a été évaluée sur la base d'une analyse de données regroupées provenant de deux essais contrôlés, randomisés 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.

Les études ont exclu 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.

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.

Dans l'analyse commune de l'efficacité, les participants âgés de 18 ans et plus ont reçu deux doses de AstraZeneca (N = 6 106) ou de contrôle (vaccin antiméningococcique ou solution saline) (N = 6 090), administrées par injection intramusculaire (IM).

86,1 % des participants ayant reçu leurs deux doses dans l'intervalle de 4 à 12 semaines (28 à 84 jours).

Au total, 2 068 (39,3 %) participants présentaient au moins une comorbidité préexistante (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 les 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 température $\geq 37,8$ °C, toux, essoufflement, anosmie ou agueusie).

Le vaccin AstraZeneca a réduit de manière significative l'incidence de covid 19 par rapport au groupe contrôle

Population	Groupe vacciné		Groupe contrôle		Efficacité vaccinale % (IC95%) ^b
	N	n	N	n	
4-12 semaines (28-84 jours)	5.258	64(1,2 %)	5.210	154(3 %)	59,5 (45,8-69,7)

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 dose de vaccin 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. (32)

III –5-Vaccin Moderna

5-1-Description :

Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) anti-covid 19. Autre dénomination : Moderna mRNA-1273.

5-2-Classe :

-Inerte - ARN

5-3-Forme et présentation :

Le vaccin Moderna est une suspension pour injection intramusculaire.

Dispersion blanche à blanc cassé (pH : 7,0-8,0).

5-4-Nature et contenu de l'emballage extérieur :

- Dispersion de 5 ml dans un flacon (verre de type 1 ou équivalent) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique amovible avec opercule (aluminium).

- Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 ml ou 20 doses de 0,25 ml.

- Taille de conditionnement : 10 flacons multidoses.

5-5-Composition :

Une dose contient :

1. Antigène :

- Dose de 0,5 ml : 100 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) encapsulé dans les nanoparticules lipidiques SM-102 ;

- Dose de 0,25 ml : 50 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) encapsulé dans les nanoparticules lipidiques SM-102.

ARN messenger (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.

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)

- Trométamol : 0,31 mg

- Chlorhydrate de Trométamol : 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 Moderna ne contient pas de conservateur.

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

5-6-Indications :

Moderna est indiqué pour l'immunisation active contre le coronavirus SARS-CoV-2 afin de prévenir la covid 19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

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

5-7-Posologie :

(Personnes âgées de 18 ans et plus)

Le vaccin Moderna est administré en 2 doses. Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première.

5-8-Mode d'administration :

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras).

Ne pas administrer ce vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

5-9-Mécanisme d'action :

Le vaccin Moderna contient de l'acide ribonucléique messager (ARNm) encapsulé dans des nanoparticules de lipides. L'ARNm code la protéine de spicule (également appelée protéine Spike, de pointe ou S) du coronavirus SARS-CoV-2. La séquence de cet ARN a été modifiée par deux substitutions de proline dans le domaine heptad repeat 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine S dans une conformation de préfusion. Après l'injection intramusculaire, les cellules au point d'injection et les ganglions lymphatiques de drainage absorbent la nanoparticule de lipide, délivrant efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm délivré ne pénètre pas dans le noyau cellulaire ni n'interagit avec le génome, ne se réplique pas et est exprimé de manière transitoire, principalement par les cellules dendritiques et les macrophages des sinus sous-capsulaires dans les ganglions lymphatiques. La protéine S du SARS-CoV-2 exprimée, liée à la membrane, est ensuite reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger, suscitant une réponse immunitaire des cellules T et des lymphocytes B. Ceux-ci produisent des anticorps neutralisants qui peuvent contribuer à la protection contre la covid 19.

5-10-Conservation :

1. Flacon non ouvert :

- Durée de conservation : 9 mois entre -25 °C et -15 °C

- Le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, la durée maximale de transport est de 12 heures.

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

- Le flacon non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après son retrait du réfrigérateur.

2. Flacon ouvert:

- La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et 25 °C après première utilisation (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours entre 2 °C et 8 °C et de 24 heures entre 8 °C et 25 °C).

- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

3. Précautions particulières de conservation :

- À conserver congelé à une température comprise entre -25 °C et -15 °C.

- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

- Ne pas conserver à une température inférieure à -50 °C.

5-11-Efficacité clinique chez les adultes :

L'étude clinique a exclu les personnes immunodéprimées ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédents, ainsi que les participantes enceintes ou ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants dont l'infection par le VIH était stable n'ont pas été exclus. Les vaccins antigrippaux pouvaient être administrés 14 jours avant ou 14 jours après toute dose de Moderna. Les participants devaient également respecter un intervalle minimum de 3 mois après avoir reçu des produits sanguins ou plasmatiques ou des immunoglobulines avant l'étude afin de recevoir soit un placebo soit le vaccin.

Au total, 30 351 sujets ont été suivis pendant une période médiane de 92 jours (extrêmes : 1 à 122 jours) pour l'apparition d'une covid 19.

La population de l'analyse primaire d'efficacité (appelée Per Protocol Set ou PPS), comprenait 28 207 personnes qui avaient reçu soit le vaccin Moderna (n=14 134) soit un placebo (n=14 073) et dont le statut de départ à l'égard du SARS-CoV-2 était négatif. L'analyse en per protocole consiste à analyser uniquement les patients ayant scrupuleusement respecté le protocole de l'essai clinique.

La population de l'étude PPS comprenait 47,4 % de femmes, 52,6 % d'hommes, 79,5 % de Blancs, 9,7 % d'Afro-Américains, 4,6 % d'Asiatiques et 6,2 % d'autres personnes ; 19,7 % des participants se sont identifiés comme hispaniques ou latinos. L'âge médian des personnes était de 53 ans. Une fenêtre de dosage de -7 à +14 jours pour l'administration de la deuxième dose (prévue à J 29) a été autorisée pour l'inclusion dans le PPS.

La proportion de personnes ayant reçu la seconde dose entre 25 et 35 jours après la première dose était de 98 %.

Les cas de covid 19 ont été confirmés par RT PCR et validés par un comité d'arbitrage clinique.

L'efficacité de Moderna dans la prévention de la covid 19, avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2(déterminée par une sérologie et l'analyse d'un prélèvement nasopharyngé à l'inclusion) à partir de 14 jours après la deuxième dose était de 93,6%.

III -6-Vaccin Janssen-Janssen

6-1-Description :

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

6-2-Classe :

Vecteur viral vivant non répliquatif

6-3-Forme et présentation :

Suspension pour injection intramusculaire, administrée en une seule dose de 0,5 ml.

Suspension incolore à légèrement jaune, claire à très opalescente (pH 6-6,4).

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

2,5 ml de suspension dans un flacon multidose avec un bouchon en caoutchouc, un sertissage en aluminium et un capuchon en plastique bleu. Chaque flacon contient 5 doses de 0,5 ml.

Présentations de 10 ou 20 flacons multidoses.

6-4- Composition :

Le vaccin consiste en un vecteur adénoviral recombinant de type 26 (Ad26.COV2-S) incapable de se répliquer et exprimant la glycoprotéine Spike* (encore appelée protéine S ou protéine de spicule) du coronavirus SARS-CoV-2.

Une dose (0,5 mL) contient :

1. Antigène

Au moins de 8,92 log₁₀ unités infectieuses (U.I.)

Le produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

2. 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- β -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

6-5-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.

6-6-Posologie :

Ce vaccin est réservé aux personnes âgées de 18 ans et plus. Il est administré en dose unique de 0,5 ml par injection intramusculaire uniquement.

6-7-Mode d'administration :

Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire stricte, de préférence dans le muscle deltoïde. Ne pas injecter ce vaccin par voie intravasculaire, intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Ce vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

6-8-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 ou protéine de spicule) 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 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.

6-9-Conservation :

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 unique de 4 mois et demi maximum, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

2. Flacon ouvert :

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.

6-10-Effets indésirables :

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 l'étude COV3001, 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 température 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 ≥ 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 %).

2- Liste des 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 $< 1/1\ 000$) ;
- Fréquence indéterminée (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, urticaire.
- Fréquence indéterminée : anaphylaxie.

Troubles du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : tremblements, vertiges et paresthésies.
- Rare : hypoesthésie.
- Très rare : syndrome de Guillain-Barré.
- Fréquence indéterminée : myélite transverse (ajout lors de la mise à jour du 20/01/22).

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

- Rare : acouphènes.

Affections vasculaires :

- Rare : thromboembolie veineuse.
- Très rare : thrombose associée à une thrombocytopénie.
- Fréquence indéterminée : syndrome de fuite capillaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

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

Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquent : nausées.
- Peu fréquent : diarrhées.
- Rare : vomissements.

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.

6-11-Efficacité clinique :

Une étude multicentrique de Phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo (COV3001) a été menée aux États-Unis, en Afrique du Sud, dans des pays d'Amérique latine afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité d'une primo-vaccination en dose unique de COVID-19 Vaccine Janssen pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Les sujets immunodéprimés du fait de leur état clinique, ceux qui avaient reçu des traitements immunosuppresseurs dans les 6 mois ainsi que les femmes enceintes ont été exclus de l'étude. Les participants atteints d'une infection stable par le VIH sous traitement n'ont pas été exclus.

Les vaccins homologués, à l'exclusion des vaccins vivants, pouvaient être administrés plus de 14 jours avant ou plus de 14 jours après la vaccination dans l'étude. Les vaccins vivants atténués homologués pouvaient être administrés plus de 28 jours avant ou plus de 28 jours après la vaccination dans l'étude. Un total de 44 325 participants ont été randomisés en groupes parallèles selon un ratio 1 :1 pour recevoir une injection intramusculaire de COVID-19 Vaccine Janssen ou de placebo. Un total de 21 895 adultes ont reçu COVID-19 Vaccine Janssen, et 21 888 adultes ont reçu le placebo. Les participants ont été suivis pendant une durée médiane d'environ 2 mois après la vaccination.

La population de l'analyse principale d'efficacité comprenait 39 321 participants, dont 38 059 participants séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion et 1 262 participants dont le statut sérologique n'était pas connu.

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 le vaccin de Janssen, 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/m² (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 1.

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	
14 jours après la vaccination					
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)
28 jours après la vaccination					
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 1 : 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 coprimaire 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 2 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	
14 jours après la vaccination					
Grave	14	3 125,05	60	3 122,03	76,7 (54,56; 89,09)
28 jours après la vaccination					
Grave	5	3 106,15	34	3082,58	85,4 (54,15; 96,90)

Tableau 2 : 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 (≤ 93 % à l'air ambiant).

III -7-SINOPHARM

7-1-Description :

Vaccin entier inactivé anti-covid 19 cultivé sur cellules Vero. Autres noms : Chinese WIBP Vero Inactivated COVID Vaccine, WIV04 COVID-19 Vaccine.

7-2-Classe :

Inerte, Entier inactivé

7-3-Adjuvant :

Hydroxyde d'aluminium

7-4-Forme et présentation :

Seringue pré remplie de 0,5 ml.

7-5-Composition :

Une souche du SRAS-CoV-2 (souche WIV04, numéro d'accès du Centre national de 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 Vero qualifiée pour la propagation, et le surnageant des cellules infectées a été inactivé par la β -propiolactone. Après clarification des débris cellulaires et ultrafiltration, une deuxième inactivation par la β -propiolactone a été réalisée.

Le vaccin a été adsorbé sur 0,5 mg d'hydroxyde d'aluminium et conditionné en seringues préremplies 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.

7-6-Posologie :

Deux doses : J0, J21

7-7-Mode d'administration :

Ce vaccin est administré par voie intramusculaire.

7-8-Essais cliniques :

Phase 1 et 2 :

Effets indésirables :

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 effets indésirables sur 7 jours sont survenus chez 3 (12,5 %), 5 (20,8 %), 4 (16,7 %) et 6 (25,0 %) patients dans les groupes adjuvant (hydroxyde d'aluminium) seul, faible dose, dose moyenne et forte dose, respectivement, dans l'essai de phase 1 ; et chez 5 (6,0 %) et 4 (14,3 %) des participants qui ont reçu des injections les jours 0 et 14 pour le vaccin et l'adjuvant seul, respectivement, et 16 (19,0 %) et 5 (17,9 %) des participants qui ont reçu des injections les jours 0 et 21 pour le vaccin et l'adjuvant seul, respectivement, dans l'essai de phase 2.

L'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au point d'injection, suivie de la fièvre, qui était légère et de courte durée ; aucun effet indésirable grave n'a été observé.

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 %.

III -8- PFIZER

8-1-Description : Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au virus SARS-CoV-2.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Concentré pour dispersion à diluer pour solution injectable ou directement injectable - Vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) contre la covid 19. Autres dénominations : Pfizer-BioNTech COVID-19 VACCINE ; Bnt162b2.

8-2-Classe :

Inerte- ARN

8-3-Composition :

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 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.

8-4-Mode d'administration :

Le vaccin PFIZER doit être administré par voie intramusculaire après dilution et de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

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 médicaments.

8-5-Posologie :

Pour les personnes âgées de 16 ans ou plus, et selon un schéma de vaccination en 2 doses (de 0,3 ml chacune) à 21 jours d'intervalle.

8-6-Mécanisme 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 au sein de l'hélice centrale. La mutation de ces deux acides aminés en proline permet de stabiliser la protéine S pour une meilleure antigénicité.

Le vaccin induit à la fois la production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike (S), pouvant contribuer à la protection contre la covid 19.

8-7-Effets indésirables :

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques, énumérés ci-dessous, sont classés selon les catégories de fréquence suivantes :

- 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 ($< 1/10\ 000$) ;
- indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données

disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : lymphadénopathie.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : léthargie.
- Rare : paralysie faciale périphérique aiguë.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Très fréquent : arthralgies, myalgies.
- Peu fréquent : douleurs des extrémités.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : douleur au site d'injection ; fatigue, frissons, fièvre, gonflement au site d'injection.
- Fréquent : rougeur au site d'injection.

- Peu fréquent : fatigue, malaise, prurit au site d'injection.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : diarrhée.
- Fréquent : nausées, vomissements.

8-8-L'efficacité :

L'étude 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 cette l'étude, 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 2eme dose, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19.

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 jours 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. (33)

III -9-La vaccination en Algérie :

L'Algérie a entièrement vacciné 10 % de sa population générale contre la COVID-19, atteignant ainsi l'objectif mondial fixé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) visant à élargir la vaccination et à aider à inverser le cours de la pandémie.

« L'Algérie a été un des premiers pays de la région Afrique de l'OMS à initier, dès janvier 2021, la vaccination contre la COVID-19. Le gouvernement a déployé depuis lors d'importantes ressources humaines et matérielles pour offrir des vaccins sûrs et efficaces à sa population et freiner ainsi la propagation du virus dans l'ensemble des wilayas. Le lancement d'une grande campagne nationale de vaccination en septembre 2021 a permis d'accélérer ce processus pour atteindre avec succès l'objectif de 10 % », a déclaré Dr François Nguessan, Représentant de l'OMS en Algérie.

Au 10 octobre 2021, plus 10,7 millions de doses de vaccins ont été administrées : 6 254 204 personnes ont reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19, soit 31,3 % de l'objectif arrêté dans la stratégie du gouvernement algérien qui est de 20 millions d'individus (correspondant à 70 % des personnes âgées de plus de 18 ans), parmi lesquels 4 539 059 personnes sont désormais entièrement vaccinées, soit 22,7 % de cette population cible et 10,2 % de la population totale algérienne.

Le pays a atteint cet objectif grâce aux efforts et moyens déployés pour acquérir un grand nombre de vaccins différents dans les plus brefs délais avec une enveloppe budgétaire de 207

150 200 dollars US. La disponibilité importante en vaccins à partir de juillet 2021 a permis de rendre accessible la vaccination à toutes les personnes âgées de plus de 18 ans, alors que les vaccins étaient initialement réservés à des catégories de personnes prioritaires prédéfinies », a déclaré Dr Djamel Fourar, Directeur Général de la prévention et de la promotion de la santé au Ministère de la santé.

Une large opération de sensibilisation a appuyé la campagne de vaccination, qui a permis de vacciner 1,6 million de personnes du 4 au 17 septembre 2021. La stratégie du ministère de la santé a été de mettre en avant la vaccination de proximité en mobilisant toutes les structures fixes de santé, ainsi qu'en installant des points de vaccination dans divers espaces publics, les officines pharmaceutiques privées et dans les mosquées. La vaccination a également été dispensée directement sur les lieux de travail et notamment dans les départements ministériels. Enfin, une stratégie mobile a été mise en place pour atteindre les populations des zones enclavées.

Le Ministère de la santé a également facilité le suivi de cette vaccination intensive en s'appuyant sur de nouveaux outils innovants, tel qu'expliqué par le Dr Fourar : « une plateforme numérique a été mise en place à cet effet et un certificat de vaccination avec un code QR aux normes internationales est désormais remis à la personne vaccinée ».

Pour le gouvernement algérien, l'atteinte de 20 % de la population cible complètement vaccinée est une réalisation importante qui accompagne la diminution du nombre de nouveaux cas de COVID-19 observée ces dernières semaines. Cela a permis un allègement progressif des mesures de confinement, comme souligné par le slogan : « avec la vaccination, la vie continue ». La vigilance et le respect des mesures barrières restent cependant primordiaux pour maintenir une circulation faible du virus, tout en continuant les efforts pour atteindre les objectifs de vaccination tracés par l'OMS. (34)



FIGURE 6 : Des points de la vaccination contre le Covid 19

IV - Immunité

IV -1 Système immunitaire :

Le système immunitaire possède des millions de récepteurs différents pour les antigènes, ces récepteurs sont localisés à la surface de millions de cellules : les lymphocytes, répartis en deux grandes populations les **lymphocytes B** et les **lymphocytes T**.

les lymphocytes B activés par un antigène se multiplient et se transforment en cellules sécrétrices d'anticorps, chargés de détruire l'agent infectieux.

les lymphocytes T activés se multiplient et se transforment en cellules fonctionnelles, notamment les lymphocytes Th CD4 +, qui aident d'autres cellules (macrophage, lymphocytes B, ou lymphocytes cytotoxiques) à optimiser leur efficacité et les lymphocytes Tc CD8 + (cytotoxiques), qui détruisent les cellules porteuses d'antigènes.

IV -2 Différents types d'immunité

Quand un antigène est introduit une première fois dans le système immunitaire, il se lie aux lymphocytes porteurs de récepteurs spécifiques pour cet antigène, ces lymphocytes se multiplient et se différencient-en :

- **Lymphocytes actifs** : (la plus grande partie) pour produire des anticorps ou activer des lymphocytes cytotoxiques.

- **Lymphocytes mémoire** : ce sont des lymphocytes B et T qui possèdent une longue durée de vie (jusqu'à plusieurs années). Lors une seconde exposition à l'antigène, l'organisme dispose alors d'un plus grand nombre de lymphocytes ayant le récepteur spécifique de cet antigène. La réponse immunitaire sera donc plus rapide et plus forte (les anticorps produits par les lymphocytes B mémoire auront plus d'affinité avec l'antigène comparer aux anticorps produits par les lymphocytes B n'ayant jamais rencontré l'antigène).

Cette mémoire est spécifique d'un antigène. La réponse immunitaire secondaire c'est à dire celle mettant en jeu les lymphocytes mémoire ne peut exister que dans la mesure où un premier contact a déjà eu lieu.

La vaccination constitue le premier contact avec l'antigène. Le second contact déclenché par l'entrée de l'agent infectieux chez un individu vacciné assure une réponse immunitaire secondaire. C'est à dire plus rapide et plus forte et capable de le protéger contre l'infection.

En injectant un vaccin, qui est un agent infectieux (ou une partie de l'agent) rendu inoffensif notre organisme apprend à la reconnaître et se prépare à s'en défendre le microbe inoffensif ne peut pas proliférer mais en revanche le système immunitaire garde en mémoire son portrait-robot. Parfois, il faut l'aider à ne pas l'oublier. C'est pour cela que l'on fait des rappels.

Vaccin COVID, seuls les vaccins de Pfizer et Moderna peuvent être administrés en rappel contre le corona virus (troisième dose). Quelles différences ? Le quel choisir ? Et pour une vaccination, quel est le plus efficace ? Contre les variantes ?

a- L'immunité naturelle :

L'immunité naturelle est une résistance à l'infection conférée par une protection immunologique innée : les premières défenses immunitaires, dites innées fonctionnent Très rapidement pour éliminer le virus, à tel point que bien souvent le virus ne se multiplie même pas et n'est pas détectable dans l'organisme. « si cette immunité innée n'est pas suffisante, le virus commence à se multiplier et c'est l'immunité acquise qui prend le relais. Il y a également une fraction de la population qui est résistante parce qu'elle possède des mutations génétiques, mais c'est extrêmement rare ».

b- L'immunité acquise:

L'immunité acquise : celle que l'on acquiert, soit en réponse à un vaccin, soit en réponse au virus, lorsque l'on a été infecté par celui-ci elle a l'avantage de durer un certain temps, de plusieurs mois à toute une vie selon les cas.

c- L'immunité croisée:

Les virus font partie d'une grande famille, il en existe des millions et comme dans toutes les familles, il y en a qui se ressemblent plus ou moins. Par exemple, dans la famille coronavirus on distingue les alphas, qui cause notamment rhumes chez les enfants, et les beta, dans le SARS-Cov-2 fait partie. Bien que différents de SARS-Cov-2, responsable de la COVID-19, les alphas présente quand même des similitudes. « Voilà pourquoi certains patients ayant eu des infections à coronavirus dans leur enfance ont acquis une immunité contre ces derniers et peuvent l'avoir conservée suffisamment longtemps pour que la mémoire immunitaire s'active, précise le directeur de recherche de l'INSERM. Autrement, dit le système immunitaire réagit contre un virus de la même famille et même si ce n'est pas aussi efficace, cela peut aider à développer moins de symptômes : c'est ce que l'on appelle l'immunité croisée ».

• L'immunité croisée: c'est quoi, quel lien avec Le COVID-19?

L'immunité croisée permettrait à un patient, atteint plus tôt dans sa vie par un virus, d'être immunisé contre un autre virus, proche du premier.

d- l'immunité collective:

L'immunité collective une notion d'épidémiologie qui s'applique de vastes populations concrètement, sur un panel de 1000 personnes. Si seulement 10 d'entre elles ont acquis une immunité contre la COVID-19 celui-ci va continuer à se propager entre les autres personnes pour atteindre cette immunité collective et mettre fin à l'épidémie, il est nécessaire qu'un pourcentage élevé de la population soit immunisé contre ce virus, même si tout le monde n'a pas été infecté ou vacciné. Cela est lié au comportement des virus et à la manière dont ils se transmettent d'une personne à une autre, détaille le virologue. L'immunité collective avec la COVID-19 nécessite du temps. Contrairement au virus saisonnier que l'on connaît, qui apparaît tous les ans, et pour lequel il y a déjà des immunités pré-existantes la population humaine n'avait jamais été confrontée au SARS-Cov-2 auparavant « Pour parvenir à cette immunité collective, il faut que le virus ait déjà touché suffisamment de monde » indique le spécialiste en immunologie et virologie. Interrogé en février 2022 sur France Info, Bruno Mégarbane, chef du service réanimation à l'hôpital Lariboisière à Paris, a expliqué : « on a atteint une immunité collective qui permet d'aborder plus sereinement 'le vivre avec le virus ', A l'inverse malheureusement l'immunité collective acquise ne permet pas de protéger contre

le risque individuel d'être infecté et de faire une forme grave, Notamment pour des personnes fragiles ou des personnes non vaccinées (...). Toutes les personnes vaccinées et immuno-compétentes aujourd'hui, avec Omicron, ne risquent plus grand-chose ». (35)

IV -3 Immunité et Sars-Cov 19 :

Le système immunitaire a pour vocation principale la défense contre les infections. Cette finalité est à la base de l'utilisation des vaccins. Néanmoins, de façon malheureuse l'immunité peut avoir des effets délétères de façon spontanée, comme dans le cas des maladies auto-immunes, où secondairement à certains traitements et même lorsqu'il déploie des mécanismes de défense incontrôlée vis-à-vis d'une maladie infectieuse.

Le système immunitaire joue, à l'évidence, un rôle essentiel dans la défense contre les coronas virus dont, en particulier le SARS-Cov-2, (COVID-19). Celle-ci met en jeu à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. Un enjeu essentiel est de comprendre la place respective de l'immunité innée et de l'immunité adaptative dans le développement soit d'une réponse adéquatement contrôlée et efficace, pour à la fois éliminer le virus et générer une immunité protectrice vis-à-vis du pathogène, soit d'une réponse incontrôlée où l'activation dérégulée des populations lymphocytaires et la libération massive de cytokines aboutit à la liaison irréversible de l'organe cible, le poumon, avec les conséquences vitales que l'on connaît .

les données issues de l'expérience des pandémies passées notamment celle du SARS en 2002, et de résultats obtenus dans des modèles expérimentaux suggèrent que la réponse immunitaire vis-à-vis du SARS-Cov-2 évolue en deux phases distinctes qui marquent l'évolution clinique caractéristiques désormais bien identifiées.

Le schéma actuel suggère fortement que, suite à l'infection, la première phase de la réaction immunitaire concerne principalement l'immunité innée avec notamment la production d'interféron de type I par les cellules immunitaires, (cellule dendritique), et tissulaires (alvéolaires) infectés par le virus, du point de vue clinique cette phase qui dure 7 à 10 jours après l'incubation et dans la majorité des cas asymptomatique, elle peut s'accompagner d'une simple symptomatologie associant de façon variable en fonction des patients fièvre, toux, céphalées et Myalgies, apparaissent parfois des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée) et une anosmie associée à une agueusie. Dans la grande majorité des cas (80%) cette première phase de l'infection régresse spontanément et s'accompagne vraisemblablement d'une immunité protectrice qu'il sera très important de caractériser d'une part, pour ce qui concerne la spécificité fine des anticorps et des lymphocytes T spécifiques induits vis-à-vis des épitopes viraux et d'autre part, pour les aspects épidémiologiques, il sera également important, de préciser quel est le rôle protecteur respectif de l'immunité cellulaire, qui fait intervenir notamment les lymphocytes T CD 8 +, et des anticorps.

Ces derniers pourraient intervenir à côté de lymphocytes T dans la guérison de l'infection mais interviennent probablement surtout dans la prévention des rechutes à un moment où ils ont acquis une grande affinité pour les antigènes viraux. N'oublions pas que, bien qu'elles soient encore éparses, les données de sérothérapie effectuée en injectant les immunoglobulines du sérum de patients COVID-19 « guéris » à des patients présentant des formes sévères de la maladie se sont révélées du moins pour l'instant prometteuses.

Il faut néanmoins souligner que les connaissances acquises dans d'autres maladies virales indiquent que certains anticorps antiviraux pourraient avoir une action néfaste en facilitant l'infection.

La deuxième phase de la maladie, qui survient dans 15 à 20 % des cas, débute environ 10 jours après le début des symptômes. Elle concerne plus fréquemment, mais non exclusivement, des sujets âgés (plus de 65 ans) et des patients associant et des comorbidités, notamment pulmonaires et cardiaques ou une obésité, en notant que les hommes sont plus sévèrement touchés que les femmes. Du point de vue clinique cette phase se caractérise par une détresse respiratoire aiguë qui se précipite souvent et de manière très rapide et nécessite une hospitalisation en unités de soins intensifs. Du point de vue immunologique cette phase fait intervenir à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative sans que l'on puisse préciser à l'heure actuelle la part relative qui revient à chacune de ces composantes dans la lésion d'organe rapide éventuellement irréversible qui survient alors. De manière objective l'on observe ce qui est dénommé l'orage cytokinique à savoir, une libération massive de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine (IL-6, IL-1), le Facteur Nécrosant des Tumeurs (TNF) qui attirent à l'heure actuelle plus particulièrement l'intérêt puisqu'il existe des outils thérapeutiques permettant de les neutraliser (des anticorps monoclonaux, des récepteurs solubles sous forme de protéines de fusion), on suivra avec grand intérêt les essais thérapeutiques conduits par le consortium Corimmune utilisant notamment des anticorps monoclonaux anti récepteur de l'IL-6. Au niveau de l'organe cible la forte action pro-inflammatoire de ces cytokines est certainement responsable en partie, mais peut-être non exclusivement, d'une augmentation aiguë de la perméabilité vasculaire et de l'apoptose observée dans les cellules de l'épithélium pulmonaire et des cellules endothéliales. Il n'existe pas de données aujourd'hui sur la participation précise des lymphocytes T dans cette réaction. On a obtenu quelques résultats sur la présence de lymphocytes T CD8+ présentant un phénotype souvent retrouvé dans les infections virales dit « épuisé » pour : « exhausted », qui expriment la molécule PD1, surtout. Il n'existe pas de données précises sur les autres cytokines inflammatoires éventuellement présentes (IL-2, IL-10, interféron gamma etc.) et encore moins sur les cellules qui les produisent. (36).

IV -4 Marqueurs biologiques de l'immunité au Sars- Cov 19 :

Comme pour la plupart des virus, la réponse immunitaire développée après contact avec le SARS-Cov-2 est triple:

- une réponse immunitaire innée, localisée, faisant intervenir des cellules dendritiques, des macrophages..... et médiée par des IgA et des cytokines.
- une réponse immunitaire acquise humorale avec synthèse d'anticorps (IgM, IgA, IgG) par les lymphocytes B, dirigés contre deux des principales protéines du virus :
 - anticorps anti-N : dirigés contre la protéine de Nucléocapside interne au virus.
 - anticorps anti-S : dirigés contre la protéine Spike de surface, permettant l'interaction et la fusion du virus avec la cellule cible, et plus précisément des anticorps anti-S1/RBD (receptor binding domain) .

pour rappel, le domaine de liaison RBD contenu dans le sous domaine S1 et celui qui permet au virus de se lier au récepteur ACE des cellules cibles et ainsi d'entrée dans ces mêmes cellules.

les anticorps (Ac) anti-S/S1/RBD, semblent être développés plus précocement que les (Ac) anti-N, seraient détectés plus longtemps et leur activité serait neutralisante:

- une réponse immunitaire acquise cellulaire, faisant intervenir les lymphocytes TCD4+ et TCD8+, dirigés contre toutes les protéines viral (ORF1, ORF3, S, N, E....) la réponse lymphocytaire TCD4+ est plus importante dans les formes sévères, celle des lymphocytes T CD8+ est majoritaires dans les formes modérées.

Dans la réponse immune au SARS-Cov-2, la réponse cellulaire T prédomine par rapport à la réponse humoral et observé y compris chez les sujets asymptomatique ou pauci symptomatiques, alors que chez ces derniers les anticorps spécifiques ont tout cas circulants peuvent ne pas être détectés.

A noter qu'en post-infection ou en post-vaccination, une réponse cellulaire T efficace est indépendante de l'activité humorale et des résultats séro-neutralisation par les anticorps.

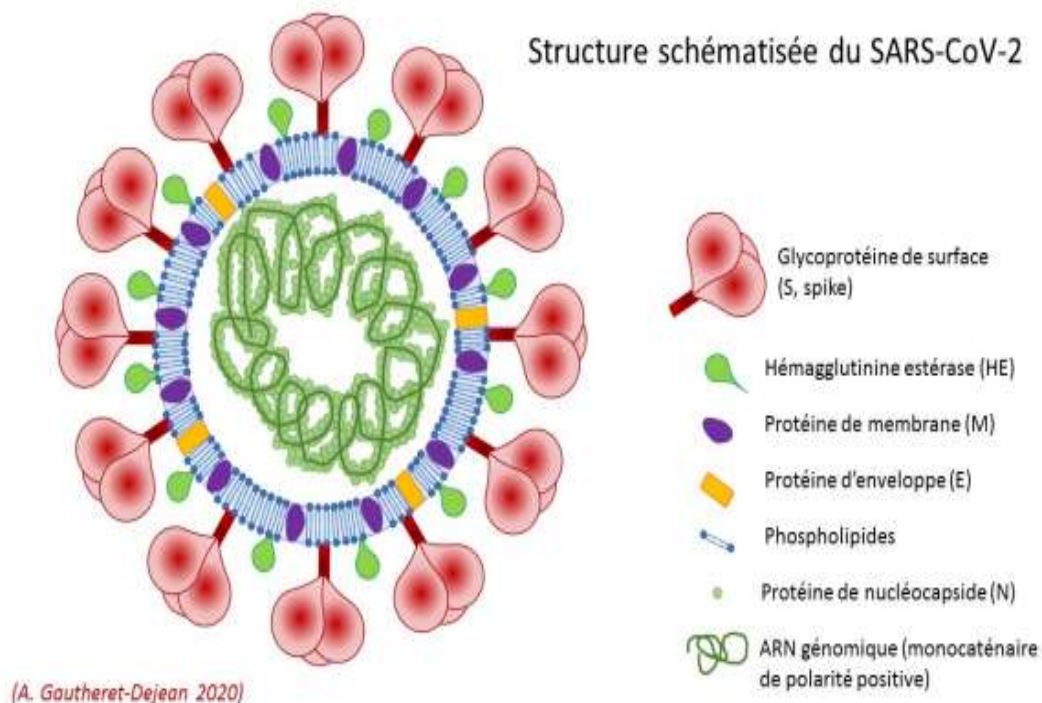


FIGURE 7 : Marqueurs de réponse humorale pouvant être utilisés dans le cadre de la COVID-19 :

A ce jour, les choix de cibles des réactifs sérologique développés sont la protéine S, S1 au plus spécifiquement RBD, et la protéine N, voire l'ensemble N+S, en vue d'une aide diagnostic ou d'une recherche antérieure de contact (dépistage de l'infection).

Après une infection par le SARS-Cov-2, la plupart des personnes développent une réponse immunitaire objectivable par la production d'anticorps dirigés contre le virus.

Les Ac produits sont des Ac dirigés contre les protéines de Nucléocapside (anti-N) et contre dirigés contre la protéine de surface du virus (anti-S, anti-S1/RBD).

Après une vaccination contre la COVID-19 avec les vaccins actuels (ARNm ou extrait synthétique de la protéine S), seuls les anticorps anti-S, anti-S1 et anti RBD apparaissent, les épitopes de la protéine N n'étant pas intégrés dans les formulations et donc présentés au système immunitaire.

Bien que certains résultats soient encore discutés, il est plutôt constaté que les anticorps anti RBD sont à des concentrations sériques plus élevés que les anticorps anti-S, et mieux corrélés à l'activité neutralisante.

Les deux profils d'anticorps restent cependant corrélés entre eux.

L'activité neutralisante est décrite comme amoindrie en post-vaccination par rapport à la neutralisation constatée après la maladie. Ce se peut s'expliquer d'un part par la conformation des épitopes et d'autre part par l'environnement de Spike présentant d'éventuels épitopes facilitateurs sur le virus entier (maladie) et absent sur la protéine d'origine vaccinal. La réponse cellulaire TCD4 et CD8 prédomine également en post-vaccination.

Bien qu'il n'y ait pas à l'heure actuelle de recommandation d'effectuer un test sérologique pour contrôler l'efficacité vaccinale il convient de penser que la recherche d'anticorps anti-S/ et ou anti RBD (cibles techniques S, S1 et ou RBD) permettra de conclure à la présence d'une protection anti COVID-19, sans spécification la durée.

La commercialisation de vaccins à virus entier inactivé verra probablement se développer des profils immunitaires similaires à la maladie (soit une présence d'anticorps anti-N et d'anticorps anti-S).

Actuellement, la recherche d'anticorps neutralisants à visé diagnostique par des tests de neutralisation, complexe à mettre en œuvre et non standardisées, n'est pas indispensable en raison de leur bonne corrélation avec les anticorps « classique anti-S ou anti RBD »

IV -5 Tests et évaluation de l'immunité au Sars- Cov 19

La recherche d'anticorps sérique contre des agents **infectieux** se fait de manière générale :

- Pour poser un diagnostic en cours ou a posteriori sans recherche d'une immunisation : grippe, hépatite C, herpès de type HSV1 ou HSV2, ...
- Pour poser un diagnostic mais également évaluer la présence d'un état d'immunité : toxoplasmose, rubéole, hépatite B, borréliose, EBV,
- Pour vérifier la présence d'une protection après une vaccination : hépatite B, tétanos, ...

Ces tests sérologiques ne sont, sauf exceptions, jamais complétés par une recherche d'efficacité de ces anticorps, notamment par les tests de séroneutralisation. En effet, le recul clinique sur ces agents infectieux a montré que les résultats qualitatifs et quantitatifs sérologique étaient suffisants et corrélés à leurs capacité neutralisante (virucide, bactéricide, ...). Ainsi la séroneutralisation en routine de laboratoire n'existe que pour le contrôle post-vaccinal de la poliomyélite, ainsi que pour celui de la fièvre jaune, maladies pour lesquelles les anticorps détectés ne sont pas forcément efficaces.

Evaluation de l'immunité :

Sur le même principe que pour les autres agents infectieux pathogènes, l'évaluation de la réponse humorale et cellulaire contre le SARS-COV-2 dans un contexte médicale peut se faire :

- Pour poser un diagnostic en cours ou a posteriori (PCR douteuse, ininterprétable, discordante avec la clinique ou n'ayant pu être réalisée).
- Pour évaluer la réponse d'une immunisation post-infection ou poste-vaccination (le recul étant encore insuffisant sur sa persistance au long cours).

Un suivi par le simple ratio TCD4/CD8 et La recherche de population T CD2+CD3+C4+CD8+ (double positifs) par cryométrie en flux peuvent également être utilisés, mais visée pronostique et de suivi des formes sévères en phase aigüe de la maladie. (37)

IV – Durée de l'immunité vaccinale Anti-Sars-Cov 19 :

L'immunité après la vaccination contre la COVID surviendrait environ 10 à 14 jours après la vaccination complète comme indiqué par la Haute Autorité de Santé en octobre 2021, l'efficacité vaccinale baisse progressivement dans le temps à partir du 6eme mois après la primo vaccination complète: les dernières études sur des données en vie réelle confirment ce diminution avec néanmoins une efficacité contre les formes graves qui reste à un niveau élevé, ce déclin et observé quel que soit le vaccin administré et dans tous les groupe d'âge. Même si son niveau diffère selon les groupes.

. Concrètement, les vaccins ont vraiment permis d'augmenter la survie de l'humanité de manière incroyable, ça se voit très bien sur la rougeole et la polio par exemple. Plus les gens se feront vacciner contre le SARS-COV-2, moins le virus tuera de personnes ». (38)

V - Pharmacovigilance

V -1 Introduction :

La pharmacovigilance peut être définie comme la surveillance des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. L'évaluation attentive des risques et des bienfaits des médicaments s'applique tout au long de leur cycle de vie, depuis la phase précédant l'homologation jusqu'à leur utilisation.

L'histoire de la pharmacovigilance internationale remonte à 1970, lors de la vingtième Assemblée de l'Organisation Mondiale de la Santé qui avait adopté une résolution sur la création d'un système internationale de surveillance des effets indésirables des médicaments. Cette résolution constitue le fondement du programme de l'OMS pour la surveillance internationale des effets indésirables des médicaments.

La sécurité d'utilisation des médicaments est une composante essentielle pour la sécurité des patients. A l'échelle mondiale, elle dépend de la puissance des systèmes nationaux qui contrôlent la mise au point et la qualité des médicaments, notifient leurs effets nocifs et fournissent des informations exactes pour les utiliser sans danger. La circulation des informations à l'échelle mondiale sur les effets indésirables renforce la sécurité des médicaments dans les pays et peut se traduire par des décisions politiques prises en temps voulu pour préserver la sécurité des patients lorsqu'un problème surgit.

A ce jour plus d'une centaine de pays participent au programme de l'OMS, et échangent des informations sur les effets indésirables des médicaments.

Dans le but de surveiller les risques d'effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments et des autres produits de santé, le Ministère de la Santé du Sénégal a mis en place un Système National de Pharmacovigilance (SNPV) par arrêté ministériel N° 4012 du 06 février 1998. Il a été révisé et remplacé par l'arrêté ministériel N° 05036 du 22 avril 2009, portant organisation du SNPV. La Direction de la Pharmacie et des Laboratoires (DPL) assure la coordination du Système National de Pharmacovigilance. (39)

V -2 Définition :

Terme inventé en France 1970 :

- Pharmaco (Pharmakon : 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). (40)

« La pharmacovigilance est la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments » (OMS 2002). (41)

V -3 Objectifs de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance a pour objectif de :

- Détecter précocement les effets et interactions indésirables nouveaux ;
- Détecter les augmentations de fréquence des effets indésirables connus ;
- D'identifier des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables ;
- D'évaluer le rapport bénéfice\risque et la diffusion de l'information nécessaire ;
- D'améliorer la prescription et la réglementation du médicament.

Le but final de la pharmacovigilance est :

- L'utilisation rationnelle et en toute sécurité du médicament ;
- L'évaluation et la communication du rapport bénéfice\risque des médicaments mis sur le marché ;
- L'éducation et l'information des patients. (42)

V -4 Champs 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 radiopharmaceutiques ;
- Médicaments homéopathiques ;
- Préparations magistrales hospitalières ou officinales ;
- Contraceptifs ;
- Médicaments immunologiques ;
- Insecticide et acaricides destinés à être appliqué sur l'homme ;
- Certains produits diététiques. (43)

V -5 Méthodes utilisées en pharmacovigilance :

Le choix de la méthode pour l'étude de pharmacovigilance a été une étape très importante dans la conduite de cette étude. Plusieurs approches pharmaco épidémiologiques sont utilisées en pharmacovigilance (44).

Les méthodes utilisées varient en fonction du risque du médicament étudié, de la nature du médicament, des indications, de la population traitée et de l'évolution de la maladie.

Ensuite, un plan approprié doit être élaboré pour atteindre et mettre en œuvre les résultats souhaités. La plupart des études pharmaco épidémiologiques sont des études observationnelles, dans lesquelles les chercheurs observent les résultats du traitement médicamenteux et les évaluent 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 (45) :

5-1- Surveillance Passive

5-1-1- Notification Spontanée :

Selon la définition de l'ICH, une notification spontanée est une communication non sollicitée d'un professionnel de santé ou d'un patient à une agence réglementaire, à un organisme de santé (OMS, CRPV, Poison Control Center, etc.) ou à l'industrie pharmaceutique décrivant la survenue d'un ou plusieurs événements indésirables Événement. Patients traités avec un ou plusieurs médicaments non issus de la recherche ou de systèmes de collecte systématique de données (46).

Il joue un rôle important dans les alertes de pharmacovigilance post-commercialisation. C'est aussi la méthode de base pour détecter les effets indésirables des médicaments. Cette approche passive et peu coûteuse a permis le profilage post-commercialisation des profils d'EI de nombreux médicaments dans des situations de prescription réelles pendant des décennies.

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. (47-48)

5-1-2- Série de cas :

Les séries de cas ont été définies par une série de notifications spontanées comparables de médicaments qui ont démontré une association entre les médicaments et les EI. Les séries de cas sont utiles pour générer des hypothèses. Certains événements sont fréquemment associés à l'ingestion de médicaments, comme le choc anaphylactique, l'agranulocytose, la nécrose épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson (49-50). Par conséquent, lorsque de tels événements surviennent spontanément, une attention particulière au cas et un suivi rapide sont recommandés (45).

5-2- 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 (51).

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.

5-3- Surveillance active :

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

5-3-1 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 (52).

5-3-2- 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 (51-53-54). 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.

5-3-3- Registres :

Un registre est un système de collecte et d'enregistrement systématique de tous les cas dans une zone géographique spécifique (ville, région, pays, etc.) qui partagent une ou plusieurs caractéristiques. La caractéristique peut être une maladie (registre des maladies) ou une exposition (registre des médicaments). Les deux types de registres ne diffèrent que par le type de données d'intérêt collectées, et un large éventail d'informations peut être collecté de manière prospective au moyen de questionnaires. Les registres de maladies, tels que ceux des dyscrasies sanguines, des réactions cutanées sévères ou des malformations congénitales, peuvent être intéressants pour étudier le rôle des médicaments ou d'autres facteurs de risque dans la pathogenèse de la clinicopathologie. Par conséquent, les registres de maladies sont une source précieuse de cas pour mener des études cas-témoins comparant l'exposition aux médicaments dans des cas établis. à partir du registre (avec une autre condition) ou en dehors du registre (45).

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) (55).

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 (56).

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.

5-4- Etudes observationnelles comparative :

Les approches épidémiologiques traditionnelles sont un élément clé dans l'évaluation de la RA. De nombreuses études observationnelles conviennent à la validation des signaux provenant de rapports spontanés ou de séries de cas. Les principaux types d'études utilisés étaient les études transversales, cas-témoins et de cohorte (rétrospectives ou prospectives) (51-53).

5-4-1- 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 (57).

5-4-2- 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 de développement de l'EI, tels que l'insuffisance rénale ou hépatique, qui peuvent

modifier de manière significative la relation entre l'exposition au médicament et l'EI. Les études cas-témoins sont largement utilisées en pharmacovigilance, notamment en raison de leur moindre rapidité et coût par rapport aux méthodes de cohorte. Cependant, ils soulèvent des problèmes de sélection des témoins et de biais dans la collecte des expositions aux médicaments (45-57).

5-4-3-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.

V -6 Evaluation du risque médicamenteux :

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. 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.

6-1- Exploitation des bases de données de pharmacovigilance

6-1-1- Etude cas-non cas :

Cette méthode, qui ne porte pas systématiquement le nom de méthode cas-non-cas, est utilisée depuis de nombreuses années, notamment dans le registre des malformations congénitales, et dans la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cette méthode applique la méthode du cas de contrôle dans la base de données. Nous définissons toutes les observations correspondant aux EI étudiés comme des cas. Toutes les autres observations de la base de données représentent des 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 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.

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.

6-1-2- 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 ». 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.

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. 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 χ^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.

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.

6-1-3- 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 (58).

V -7 Détection et évaluation des effets secondaires des médicaments

7-1 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) (59-60). Par exemple, Azaz et al. (61) 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. (62) 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 (60-63) ou musculaires (64). Bagheri et al. (60) 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).

7-2 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 (65) 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.

V -8 Outils de la pharmacovigilance (techniques) :

8-1 Imputabilité

8-1-1 Définition :

Le substantif "imputabilité" correspond à un synonyme de l'adjectif "imputable" : attribut, incriminable, responsable. En termes scientifiques, il s'agit d'une évaluation clinique systématique de la relation causale (causalité) qui peut exister entre l'administration d'un médicament et la survenue d'effets secondaires indésirables. L'imputabilité dépend de l'expérience et des connaissances du praticien, relève du diagnostic médical et repose sur une appréciation de l'élément temps en faveur ou en l'absence de tout effet indésirable médicamenteux. Il contribue à améliorer la qualité et la pertinence des données enregistrées dans les bases de données de pharmacovigilance.

Pour qu'un événement constitue un cas de pharmacovigilance, les informations pertinentes minimales doivent inclure :

- 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 événements.
- 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'événements antérieurement décrits, ou d'une propriété pharmacologique causant de tels événements.
- 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.

8-1-2 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.

8-1-3 Méthodes de calcul de l'imputabilité :

En pratique, la confirmation de la causalité passe systématiquement par le recueil minutieux de certaines données auprès des praticiens et/ou des patients.

Depuis 1976, près de 34 méthodes de calcul de l'imputabilité des médicaments ont été regroupées, mais jusqu'à présent, aucune n'a été standardisée ou considérée comme reproductible, de sorte que lors de l'évaluation de l'imputabilité, la variabilité interindividuelle et interindividuelle peut être importante.

Les différentes méthodes de reddition de comptes se répartissent en trois catégories :

- 1- Approches basées sur l'opinion d'experts ou le jugement clinique;
- 2- Méthodes probabilistes et bayésiennes ;
- 3- Celles basées sur des algorithmes ou des méthodes standardisées d'évaluation de l'imputabilité. (37-38)

Type de Méthodes	Description Approche	Avantages Inconvénients	Reproductibilité	Exemples de Méthodes
Jugement d'experts	Expert apporte son jugement Sur le cas observé	Approche Subjective Non standardisée	Non	Analyse classique du clinicien
Probabilités	Théorème de Bayes: probabilité conditionnelle (incidence maladie avec ou sans médicament + critères imputation)	Utilisation en routine impossible	Oui Gold Standard	Méthode Bayésienne
Algorithmes	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 03 : 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 04 : Les types des différentes méthodes d'imputabilité.

8-1-4-Méthodes d'imputabilité utilisées en routine :

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

Tableau 05 : 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.)

8-1-5 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.

8-1-5-1 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.

8-1-5-1-1 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 à 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.

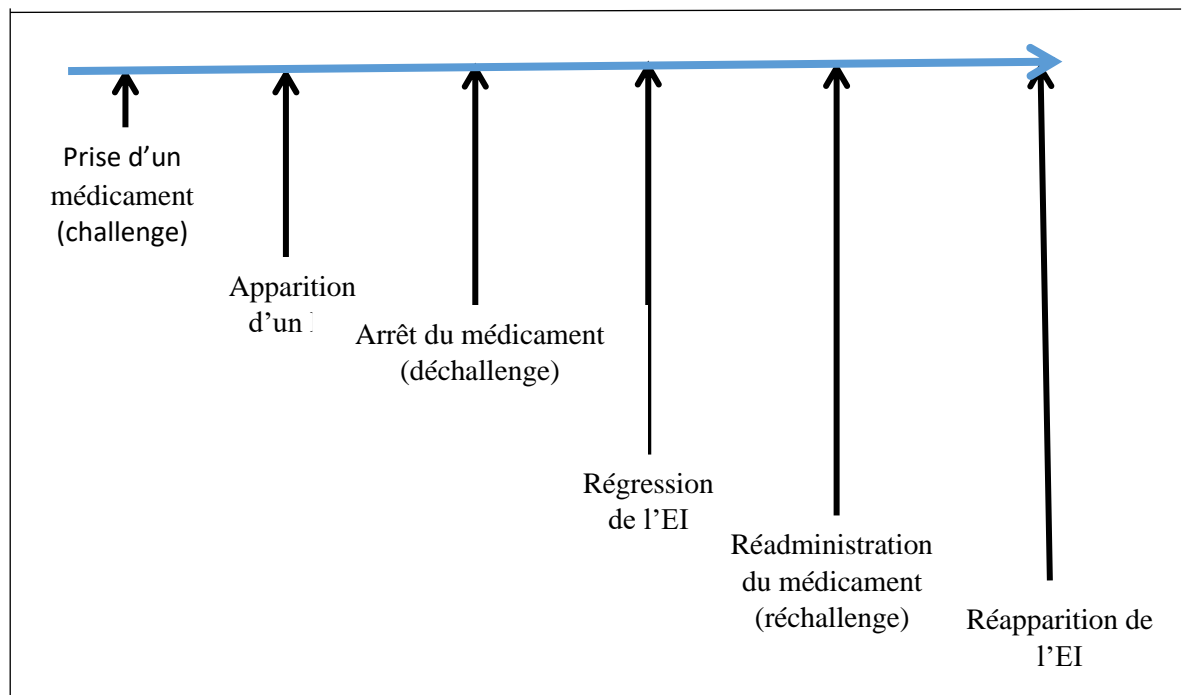


FIGURE 8 : Chronologie des évènements.

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

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
Evolution de l'effet	Réadministration du médicament (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
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

TABLEAU 06 : 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.

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).

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

TABLEAU 07 : Décision des critères sémiologiques

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

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

TABLEAU 08 : Décisionnelle de l'imputabilité

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.

8-1-5-1-2- L'imputabilité extrinsèque (bibliographie) :

Une notation bibliographique n'a rien à voir avec la responsabilité intrinsèque, elle est indépendante. Cette étude mesure la nouveauté des effets indésirables constatés dans la littérature (Martindale, Mayler, Vidal, BNPV, etc.) en effectuant de multiples recherches dans la littérature médicale scientifique nationale et internationale fiable et abondante, c'est-à-dire en examinant si les effets indésirables observés, connus ou inconnus, fréquents ou rares, causés par ces médicaments, associés à des produits médicamenteux, ont été comparés aux données de la littérature.

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.

8-1-5-2 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 notation 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 notation 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.

8-1-5-2-1 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).

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.

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

TABLEAU 09 : Décision des critères chronologiques

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

Sémiologie (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	Examen complémentaire spécifique (L)								
	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	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

• TABLEAU 10 : Décision des critères sémiologiques

- **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).

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

TABLEAU 11 : Score d'imputabilité intrinsèque

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.

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. (66)

PARTIE PRATIQUE

PROTOCOLE DE L'ETUDE

I - OBJECTIFS DE L'ETUDE

I - 1 Objectif principal

L'objectif principal de notre travail est d'assurer un suivi intensif de pharmacovigilance et d'étudier l'état vaccinal anticovid19 d'une cohorte de patients vaccinés, et ce durant une période de trois mois allant du 01/01/2022 au 30/03/2022, soit, six mois après un premier suivi qui s'est déroulé du 20 Mars 2021 au 20 juin 2021.

I - 2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre étude se résument comme suit :

- Evaluer l'état vaccinal anticovid19 de la cohorte.
- Recueil et évaluation des manifestations post vaccinales par âge, par sexe, par type de Vaccin.
- Décrire et évaluer l'état de protection immunitaire post vaccinal vis-à-vis la Covid19.

II - METHODOLOGIE

II - 1 Population étudiée

La population de notre étude est une cohorte de 330 personnes, tout âge et sexe confondus, ayant bénéficiées d'une vaccination contre la covid19 durant l'année 2021 « 20 mars au 20 juin 2021 », et ce, au niveau de deux centres de vaccination (EPSP les Bananier pour la wilaya de Blida et EHS de Tipaza pour la wilaya de Tipaza)

II - 2 Critères de sélection des patients de l'étude

II - 2.1 critères d'inclusion

Tous les patients de la cohorte, tout âge et sexe confondus, ayant bénéficiés d'une vaccination contre la covid19 entre le 01/01/2022 et le 30/03/2022

II - 2.2 Critères d'exclusion

- Patients de la cohorte ayant refusés notre suivi de pharmacovigilance
- Patients injoignables

II - 3 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive de vaccinovigilance intensive, portant sur la détection, l'évaluation et l'analyse des manifestations post vaccinales indésirables dans une cohorte de 330 patients sélectionnés pour notre étude.

II - 4 Durée de l'étude

Notre étude s'est déroulée durant une période de trois mois allant du 01/01/2022 au 30/03/2022

II - 5 Lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée au niveau des deux centres de vaccination sélectionnés à savoir : L'EPSP les Bananier pour la wilaya de Blida et l'EHS Tagzait Abdelkader à Tipaza pour la wilaya de Tipaza

III – MATERIELS ET METHODE APPLIQUEE

III - 1 Recueil des données

Les patients sélectionnés pour notre étude ont fait l'objet de suivi actif par appel téléphonique durant la période de notre étude qui s'est étalée du 01/01/2022 au 30/03/2022 et ce, afin d'apprécier les éléments d'information suivants :

- Déterminer l'état vaccinal de chaque personne de la cohorte
- Déterminer le type de vaccin administré
- Recueil des manifestations indésirables
- Recueil des notions de contamination au covid19

Les patients n'ayant pas répondu aux investigateurs ont été rappelés à raison d'un appel tous les 15 jours et ce durant notre période de suivi qui s'est étalée du 01/01/2022 au 30/03/2022

III – 2 Matériels utilisés

- Répertoire d'identification de la cohorte de notre étude, établi durant la période vaccinale allant du 01/01/2022 au 30/03/2022.
- Téléphone portable pour appeler les patients de notre étude
- Fiche technique établie pour chaque patient inclus dans l'étude (Voir ANNEXE)

IV – METHODE STATISTIQUE UTILISEE

L'analyse de nos données a été réalisée par Excel

V - RESULTATS DE L'ETUDE :

- **Population d'étude**

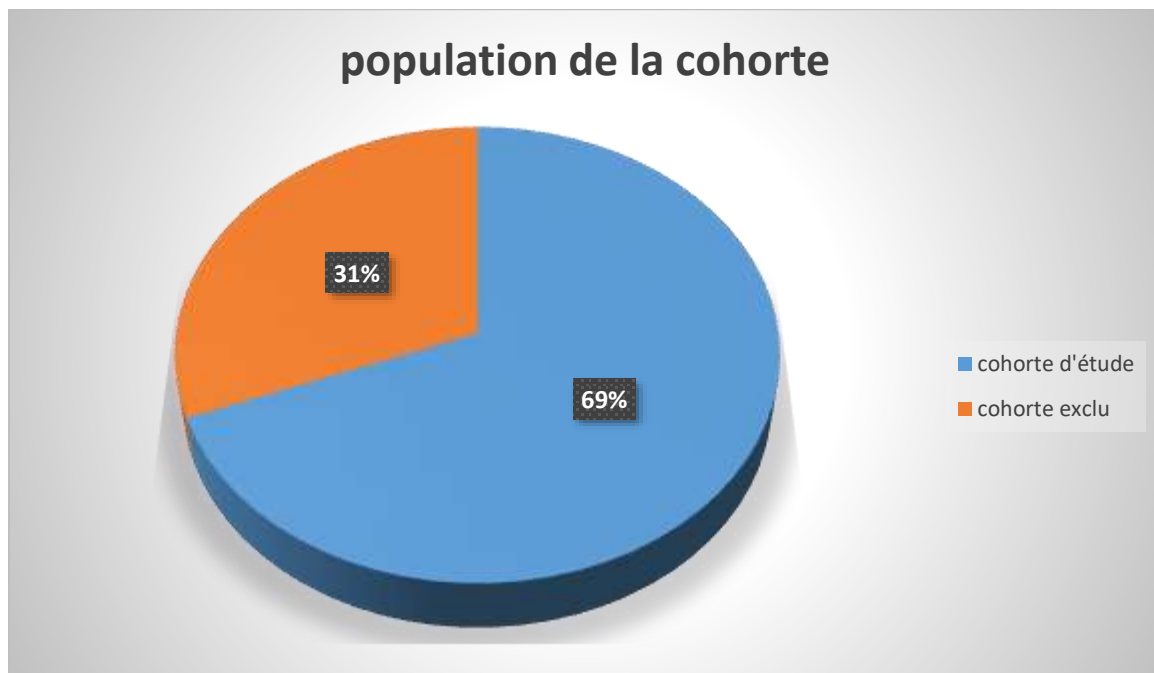


FIGURE 9 : population d'étude

Sur les 330 patients de la cohorte ayant fait l'objet d'un premier suivi de pharmacovigilance, pendant trois mois, durant l'année 2021, seul 69% (228 patients) ont été inclus dans notre étude.

102 patients ont été exclus car n'ayant pas répondu à notre enquête durant notre période de suivi qui s'est déroulée pendant trois mois, soit du 01/01/2022 au 30/03/2022.

- **Répartition des patients selon l'âge :**

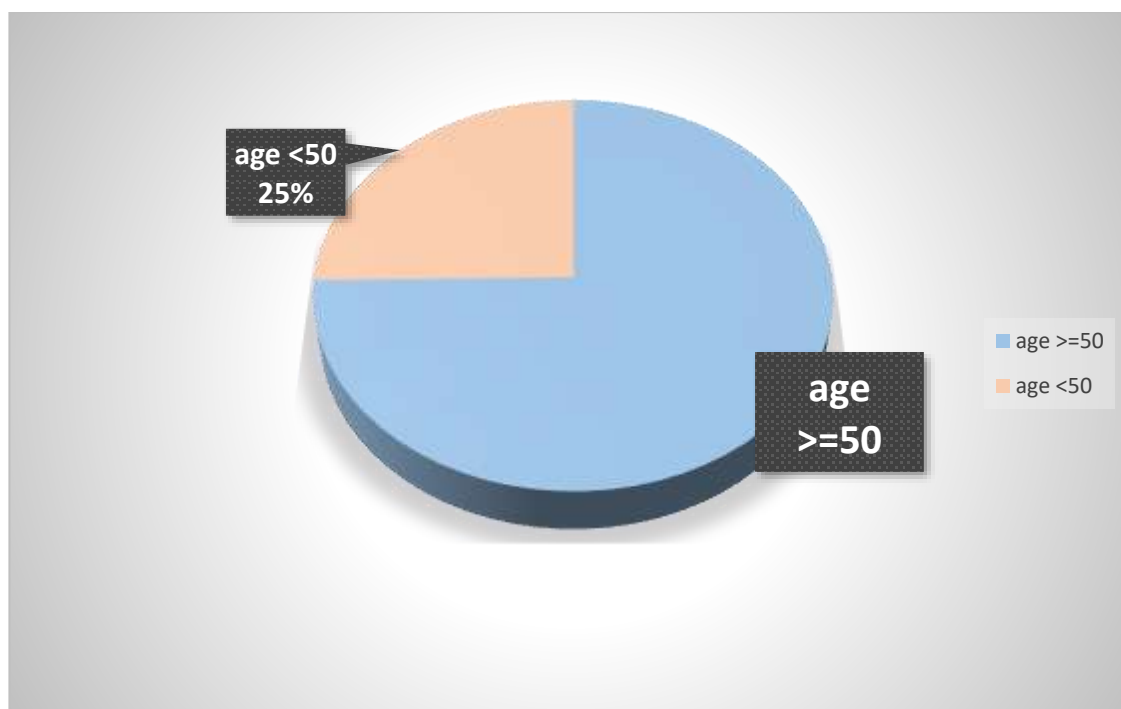


FIGURE10 : Répartition des patients vaccinés de la cohorte selon l'âge

75 % des patients de notre cohorte sont âgés de plus de 50 ans (157/228)

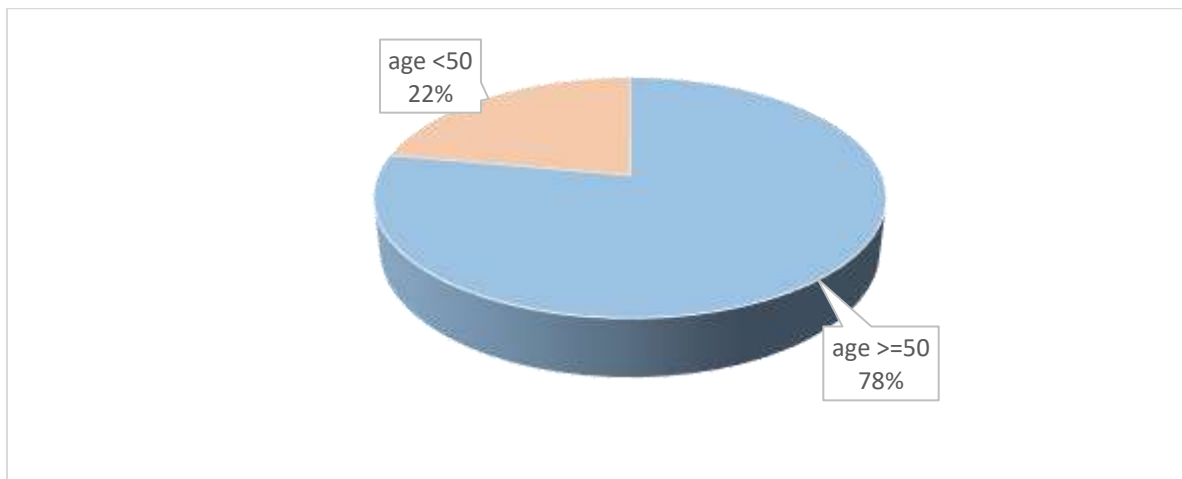


FIGURE11 : répartition des patient vaccinés selon l'âge à Blida

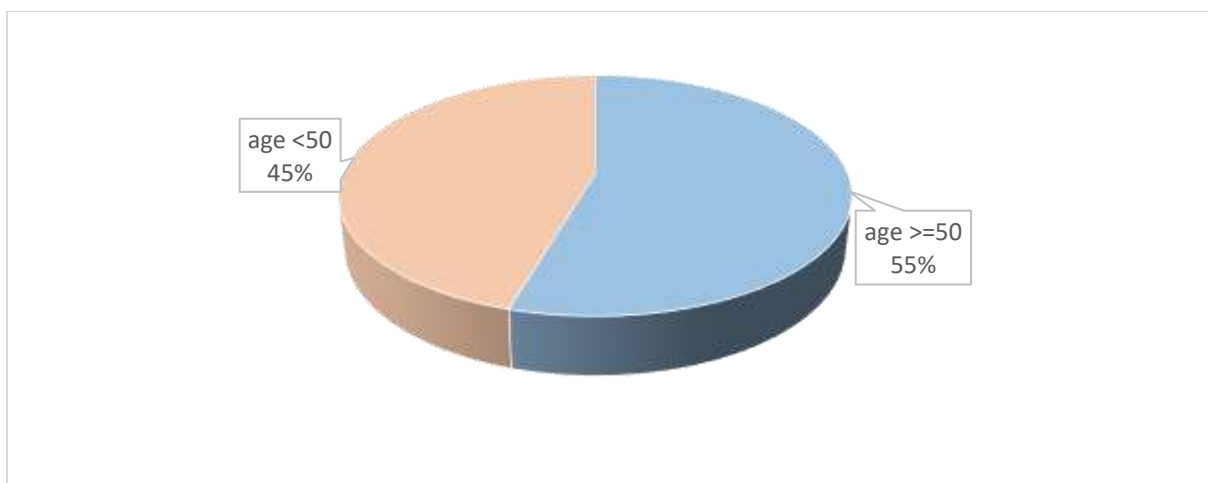


FIGURE12 : répartition des patients vaccinés selon l'âge à Tipaza

78% des patients vaccinés à Blida sont âgés de plus de 50 ans (109/140)

55% des patients vaccinés à TIPAZA sont âgés de plus de 50 ans (48/88)

- **Répartition des patients selon la région :**

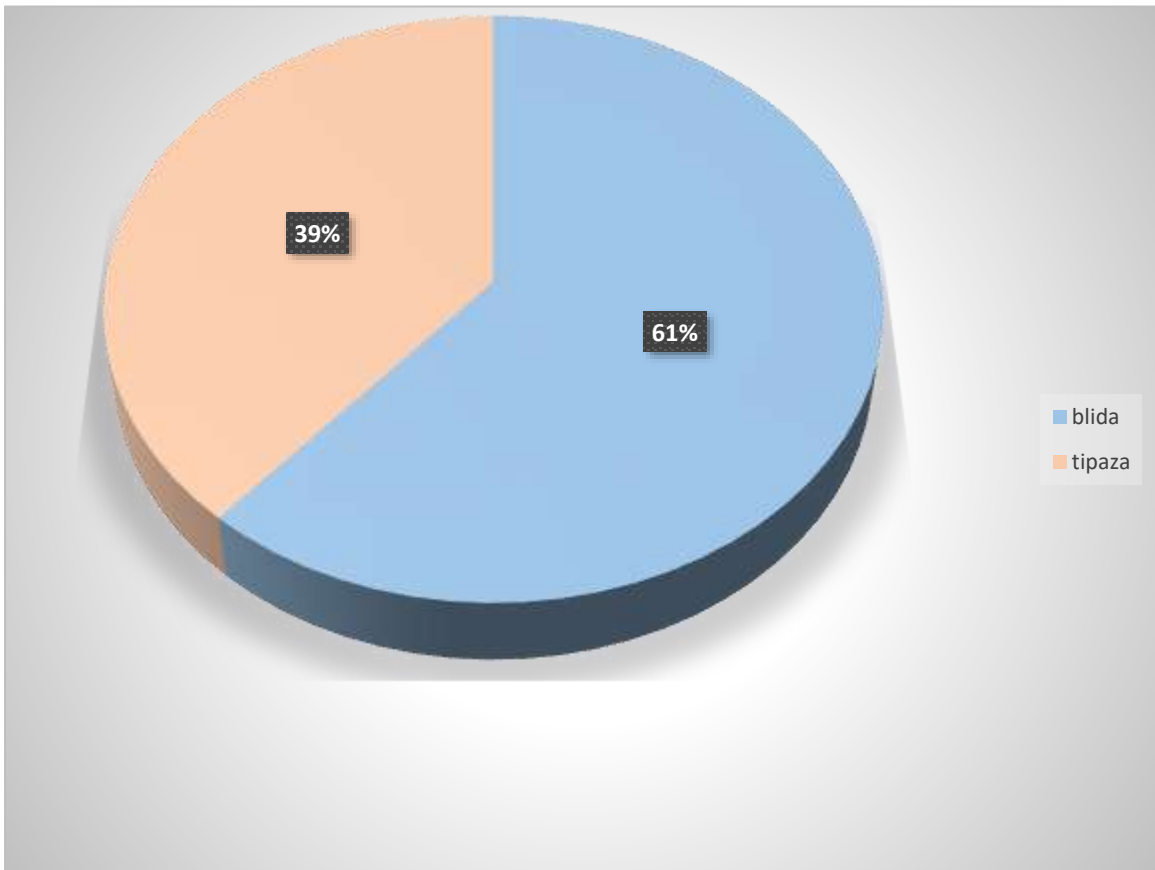


FIGURE13 : répartition des patients selon les centres de vaccination

La majorité des patients de la cohorte ont été vaccinés à Blida (61%) contre 39% à Tipaza.

- **Répartition du patient selon le sexe :**

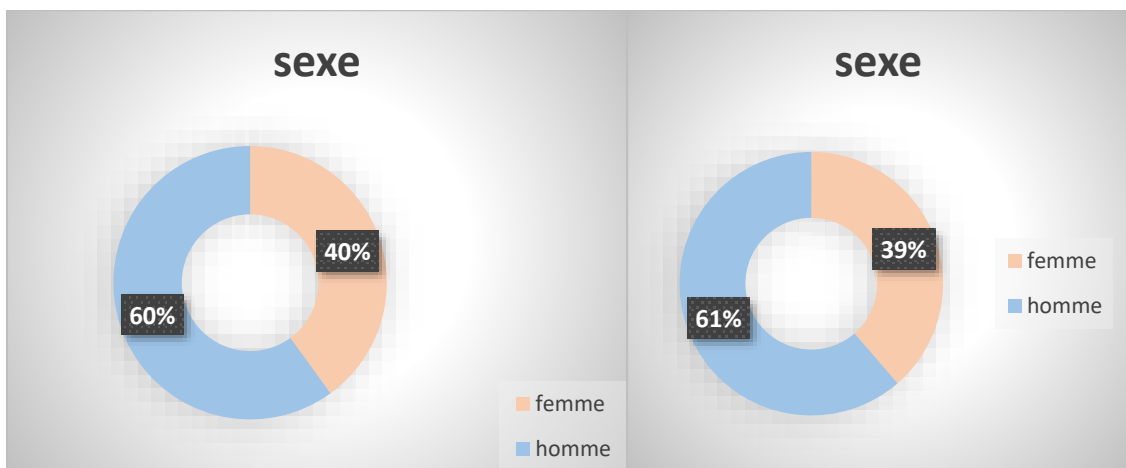


FIGURE 14 : Répartition des patients Selon le sexe à Tipaza

FIGURE15 : Répartition des patients selon le sexe à Blida

La majorité des patients de notre cohorte sont de sexe masculin au niveau des deux centres de vaccination.

- **Répartition des patients selon l'état vaccinal**

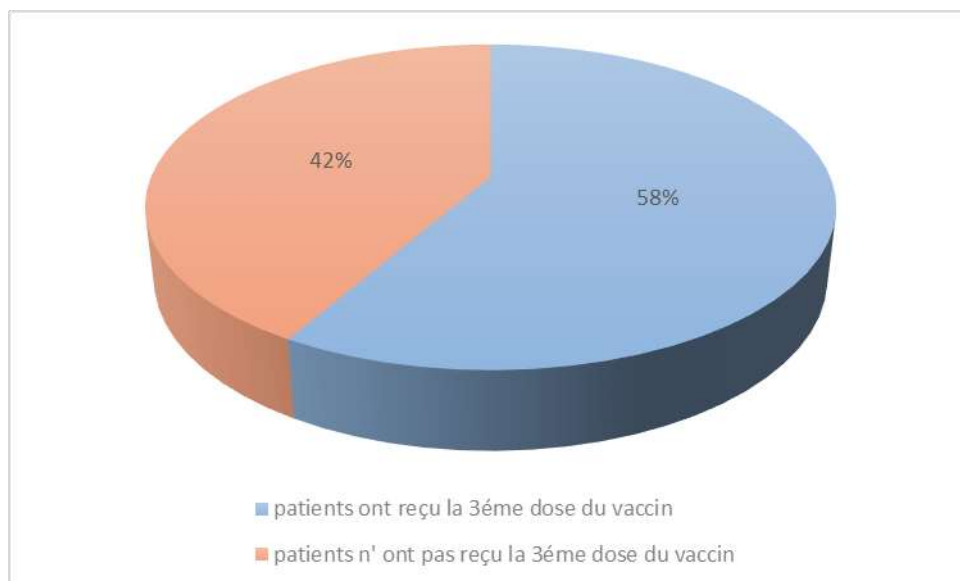


FIGURE 16: Répartition des patients selon l'état vaccinal

58% de notre population d'étude ont reçu une troisième dose de vaccin anticovid 19, soit **133** vaccinés sur les 228 de notre cohorte.

- **Répartition des patients selon l'état vaccinal par centre de vaccination**

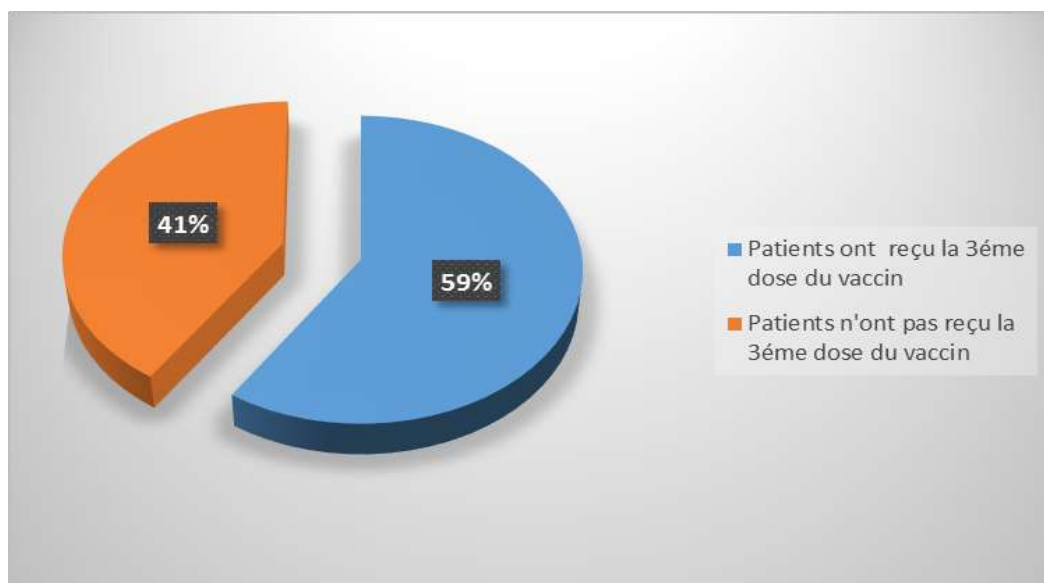


FIGURE 17: Répartition des patients selon l'état vaccinal à Blida

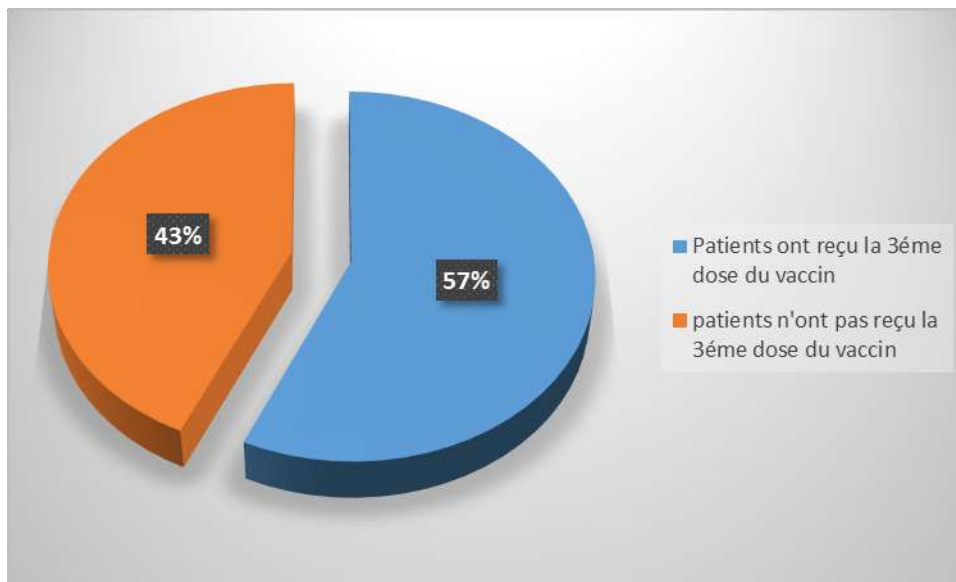


FIGURE 18: Répartition des patients selon l'état vaccinal à Tipaza

La répartition des personnes ayant reçu une troisième dose par centre vaccinal a été de 59% à Blida versus 57% à Tipaza, soit 83 patients à Blida contre 50 patients à Tipaza.

- **Répartition du patient vaccinés selon le vaccin utilisé de la troisième dose**

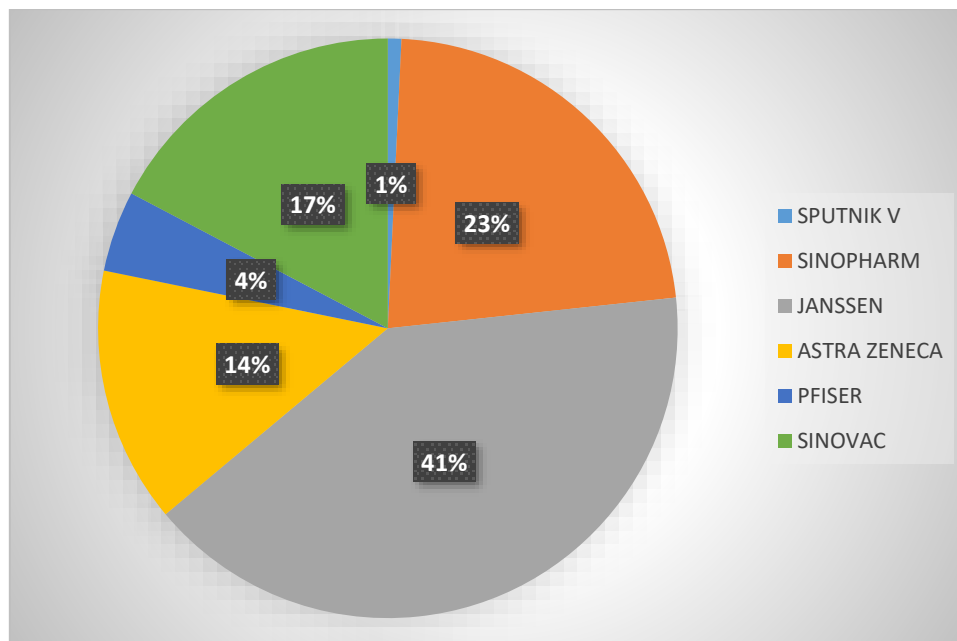


FIGURE 19: Répartition des patients vaccinés selon le type de vaccin de la 3ème dose

Au total, sur les 133 patients vaccinés par une troisième dose, 41% (54 patients) ont reçu JANSSEN, 23% (30 patients) SINOPHARM, , 17% (23 patients) SINOVAC, 14% (19 patients) ASTRA ZENICA, 4% (06 patients) PFIZER et 0.7% (01 patient) SPUTNIK V

- **Répartition des patients par centre vaccinal selon le type de vaccin de la 3^{ème} dose**

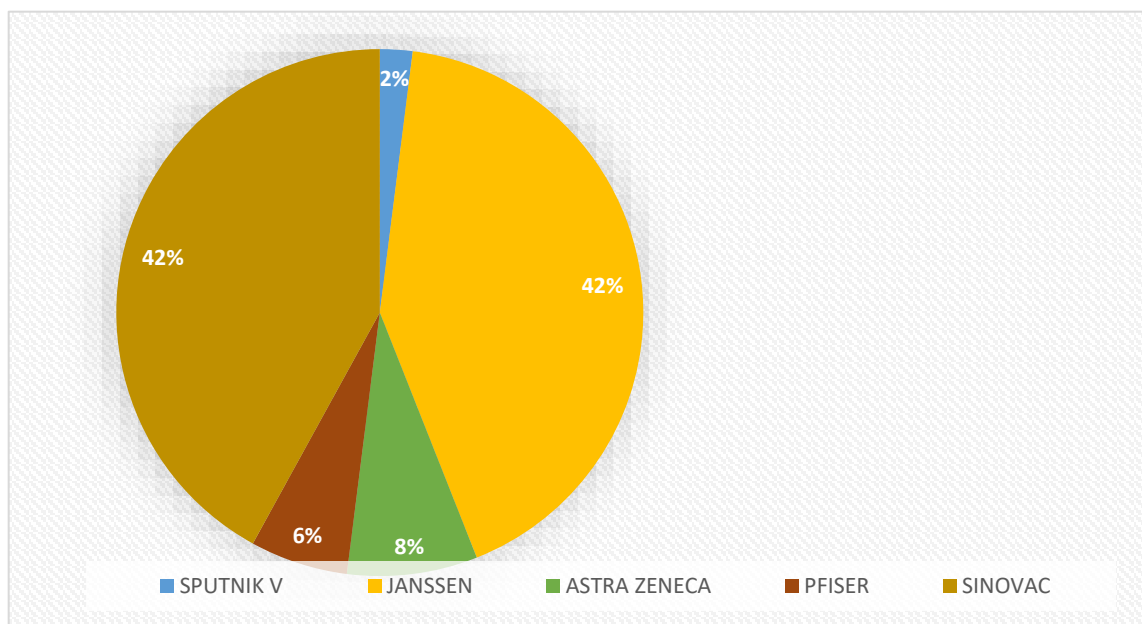


FIGURE20 : Répartition des patients vaccinés (3^{ème} dose) par type de vaccin à Tipaza

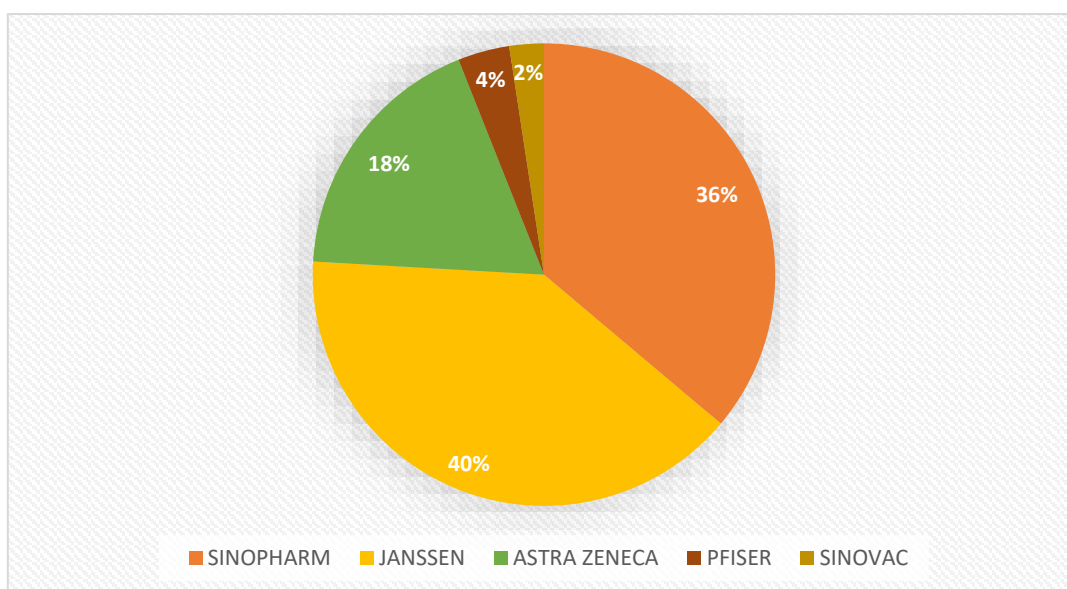


FIGURE 21 : Répartition des patients vaccinés (3^{ème} dose) par type de vaccin à Blida

Globalement, le vaccin JANSSEN est le plus utilisé, au niveau des deux centres de vaccination, suivi par SINOVAAC à Tipaza et SINOPHARM à Blida

- **Répartition des patients vaccinés ayant changé de vaccin lors de la troisième dose.**

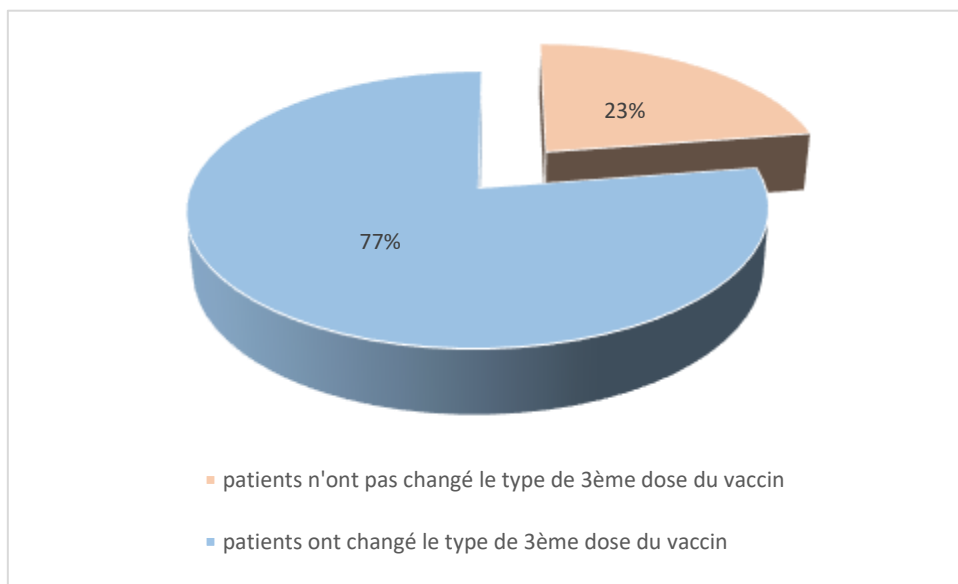


FIGURE 22: Répartition des patients vaccinés selon le changement du vaccin

77% des patients ayant reçu la troisième dose, ont changé le type de vaccin par rapport aux doses précédentes, soit 103 patients sur 133.

- **Répartition globale des patients vaccinés ayant développé des effets indésirables**

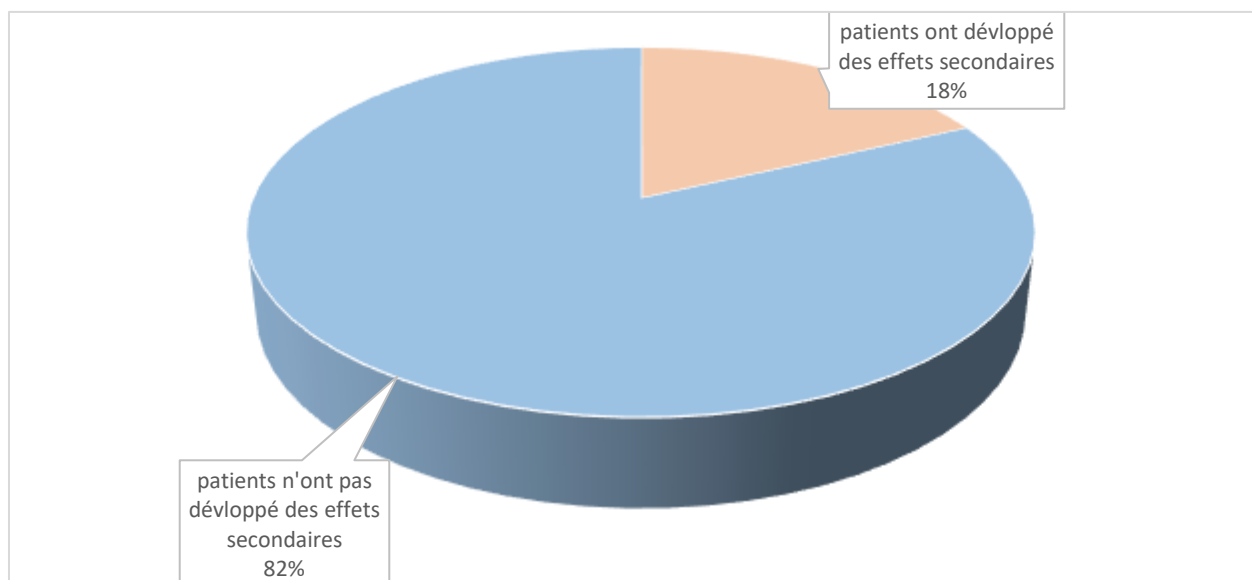


FIGURE23 : répartition des patients vaccinés ayant développé des effets indésirables

Sur les 133 patients ayant reçu la troisième dose, 24 patients ont développé des effets secondaires liés à la vaccination, soit 18% des personnes vaccinées.

- **Répartition par région des patients vaccinés ayant développé des effets indésirables**

Parmi les 83 ayant reçu une troisième dose à Blida, 12 personnes ont développé des manifestations indésirables, soit 14%

Parmi les 50 patients ayant reçu une troisième dose à Tipaza, 12 patients ont développé des manifestations indésirables, soit 24%

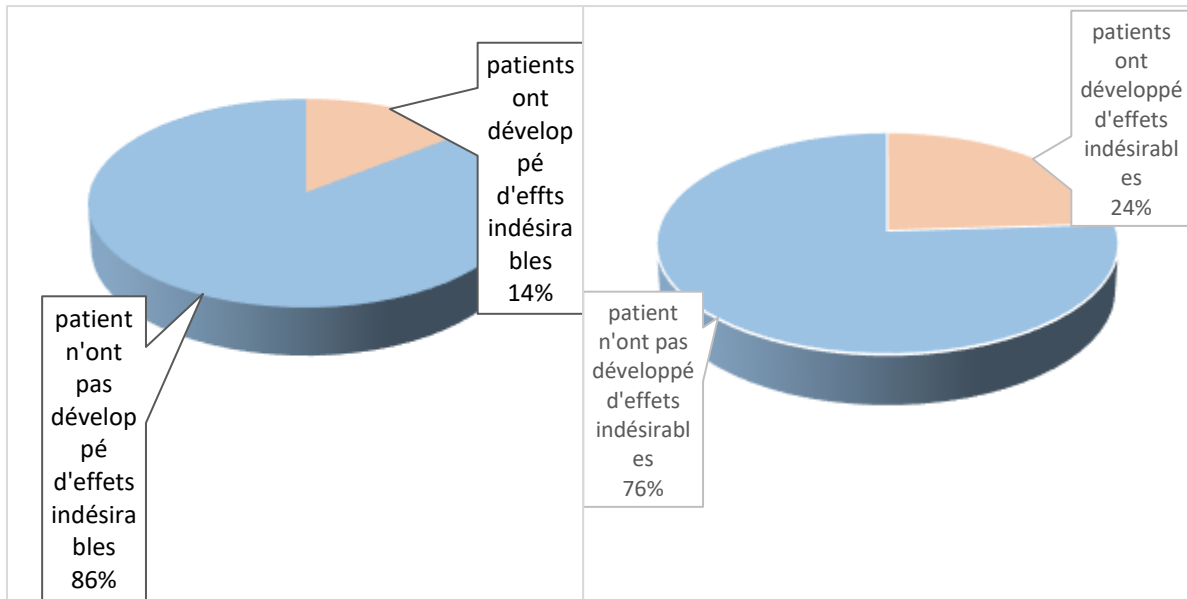


FIGURE24 : répartition des patients vaccinés et et

Suivis ayant développés des EIs à Blida

FIGURE 25: répartition des patients vaccinés

suivis ayant développés des EIs à Tipaza

- **Répartition des effets secondaires post vaccinaux**

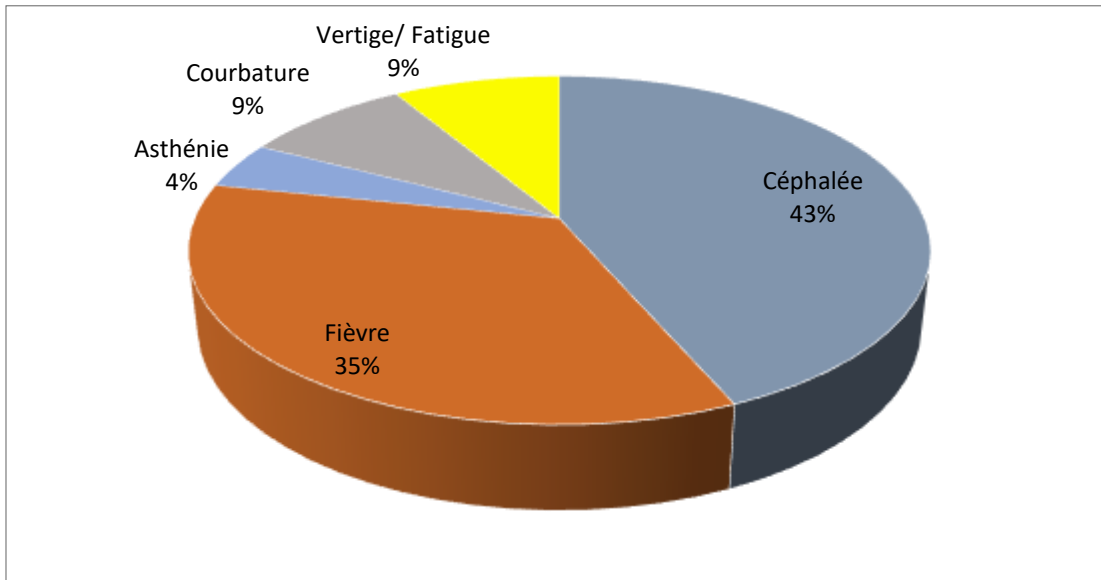


FIGURE26 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis

Les effets indésirables retrouvés chez notre population d'étude sont banaux, marqués surtout par des céphalées, de la fièvre, douleur au point d'injection, courbatures et asthénie.

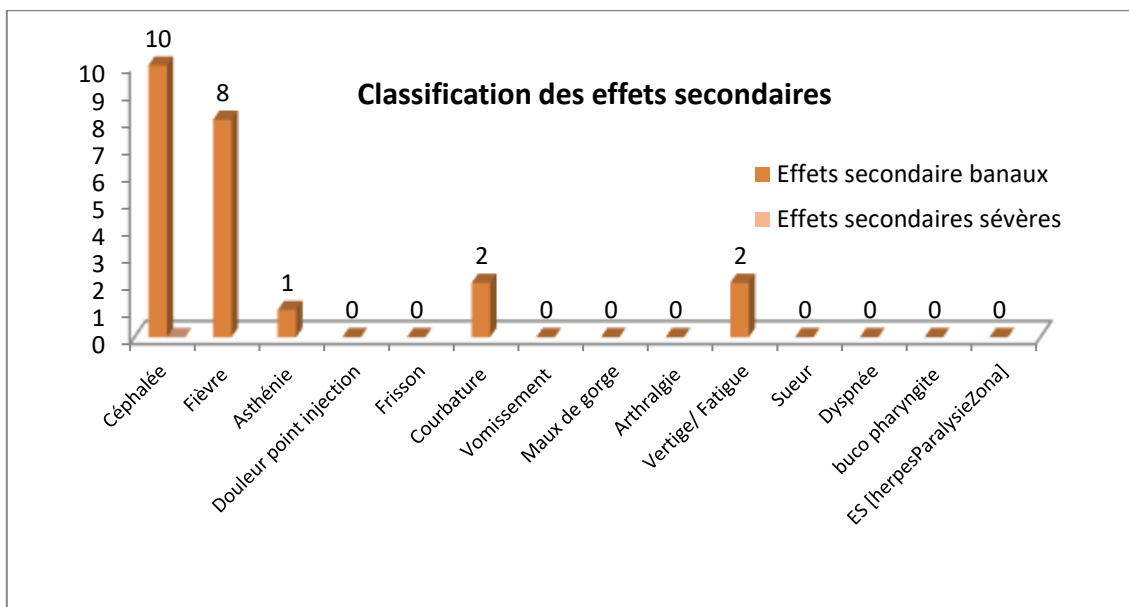


FIGURE27 : Fréquence des EIs chez les patients vaccinés et suivis

- **Taux des patientes de la cohorte ayant développés un covid malgré la vaccination :**

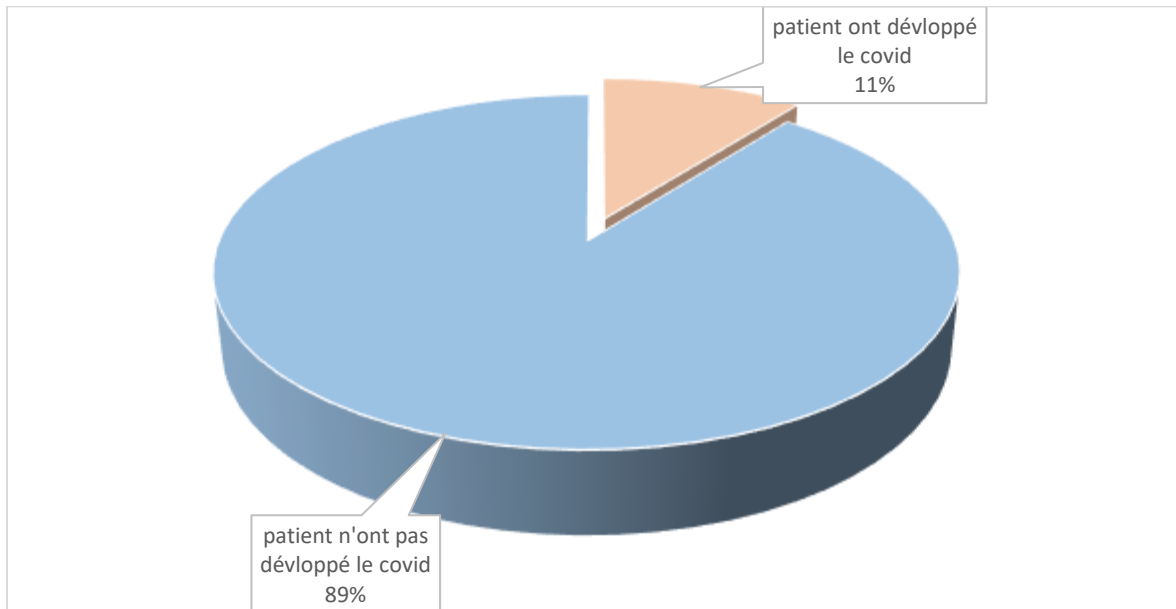


FIGURE28 : répartition des patients vaccinés selon la notion de covid

Parmi les 228 patients suivis, 24 personnes ont développé la maladie du covid19, soit presque 11 % de notre cohorte, avec 08 cas à Blida et 16 cas à Tipaza.

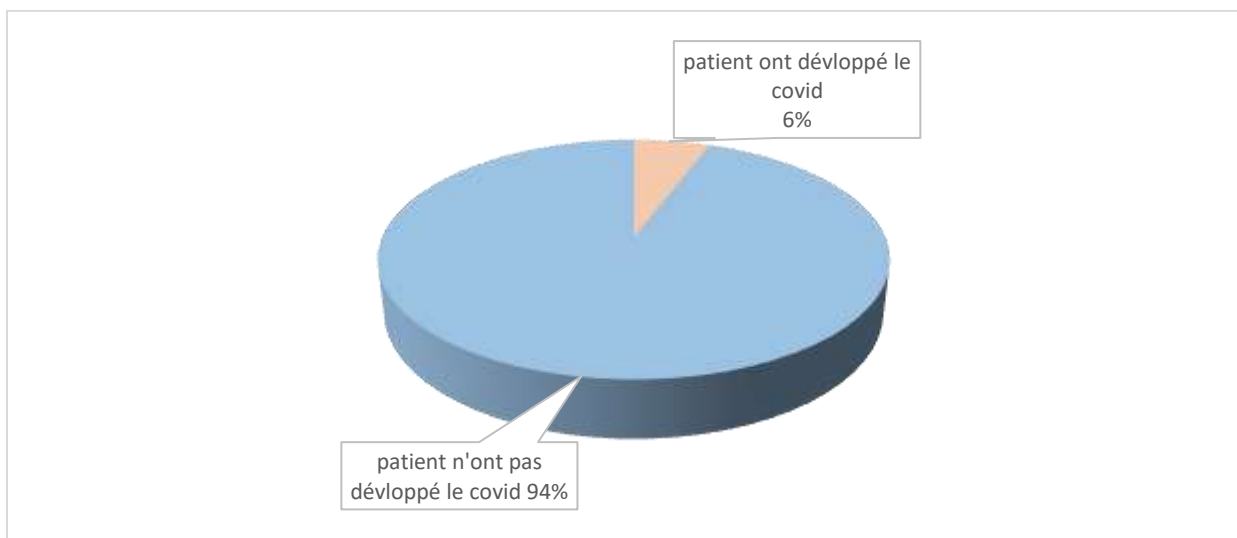


FIGURE29 : répartition des patients vaccinés selon la notion de covid à Blida

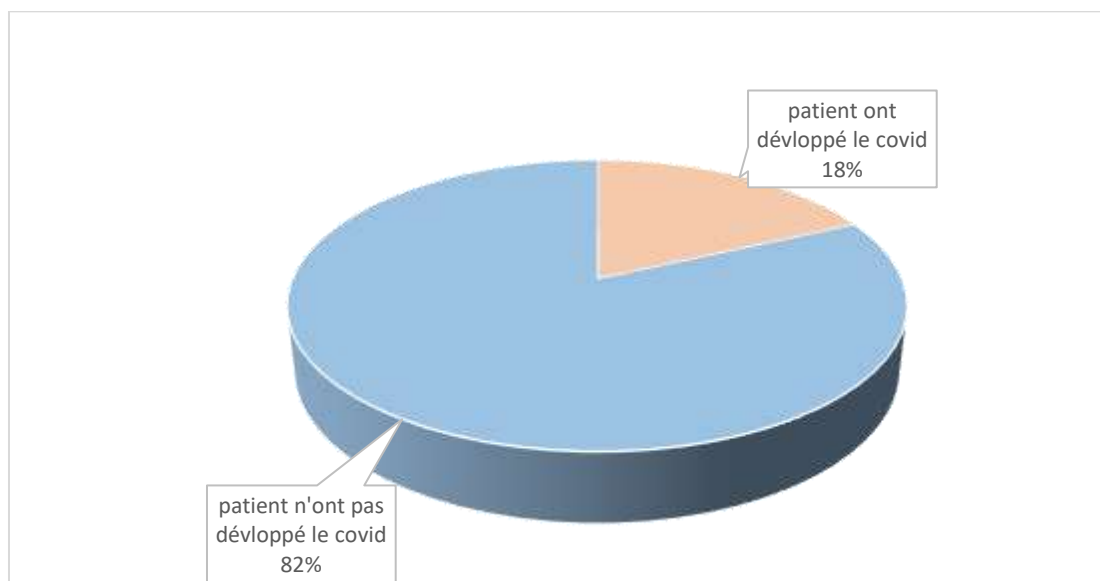


FIGURE30 : répartition des patients vaccinés selon la notion de covid à Tipaza

VI - DISCUSSION :

Sur les 330 patients de la cohorte ayant fait l'objet d'un premier suivi de pharmacovigilance, pendant trois mois, durant l'année 2021, 69% ont été inclus dans notre étude de suivi qui s'est déroulée du 01/01/2022 au 30/03/2022, soit 228 personnes, majoritairement de sexe masculin dont la plupart âgés de plus de 50 ans.

58% de notre population d'étude ont reçu une troisième dose de vaccin anticovid 19, soit 133 vaccinés sur les 228 de notre cohorte.

Globalement, le vaccin JANSSEN est le plus utilisé pour la troisième dose, au niveau des deux centres de vaccination, suivi par SINOVAC à Tipaza et SINOPHARM à Blida

77% des patients ayant reçu la troisième dose, ont changé le type de vaccin par rapport aux doses précédentes, soit 103 patients sur 133, respectant ainsi les recommandations internationales relatives aux rappels de vaccination anticovid19.

Sur les 133 patients ayant reçu la troisième dose, 24 patients ont développé des effets secondaires banaux liés à la vaccination, soit 18% des personnes vaccinées. Ce taux élevé des effets secondaires, semble lié à notre méthodologie de recueil intensif de pharmacovigilance.

Parmi les 226 patients suivis, 24 personnes ont développé la maladie du covid19, soit presque 11 % de notre cohorte, avec 08 cas à Blida et 16 cas à Tipaza, ce qui correspond aux données internationales de couverture immunitaire vaccinale (efficacité vaccinale à 90%).

VII – FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE :

Première étude de suivi d'une cohorte de personnes vaccinées et identifiée ayant fait l'objet d'un suivi 06 mois au paravent.

Les données de notre travail ont été amoindries par quelques difficultés rencontrées à contacter les patients par téléphone car beaucoup ne répondaient pas ou refusaient de participer à notre travail de suivi ou ayant changé leur numéro de téléphone

VIII - PERSPECTIVE :

Les résultats de notre travail plaident pour la poursuite d'un suivi actif de pharmacovigilance des patients vaccinés contre la covid19, maladie qui reste encore non maitrisable sur le plan médical.

Ce suivi est aussi important à poursuivre par rapport à la vaccination utilisée qui reste, aussi, originale dans sa conception.

IX-Conclusion :

La pharmacovigilance intensive doit être encouragée pour la sécurité des patients

X-ANNEXE :

FICHE TECHNIQUE

Nom du patient : nom du vaccin :

Num de tel :

1 Est-ce que vous avez fait la 3eme dose de vaccin

Oui non

Si oui quel type de vaccin :

Num de lot :

2 est ce qu il ya une notion covid après le vaccin :

Oui non

La date :

3 Est-ce que la forme : légère moyenne grave

Si elle est moy est ce qu il ya prise de corticoides lovenox

Si vs êtes hospitalisé : oui non la durée :

Est-ce que ca nécessite une oxygénothérapie : oui non

Le suivi post covid :

Est-ce que guérison : séquelles :

Références :

1 memoire2020.2021

2 <https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

3memoire2020.2021

4<https://www.mesvaccins.net/web/diseases/57-covid-19>

5(en) François-Xavier Lescure, Lila Bouadma, Duc Nguyen et Marion Parisey, « Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 0, n° 0, 27 mars 2020 (ISSN 1473-3099 et 1474-4457, DOI 10.1016/S1473-3099(20)30200-0, lire en ligne [archive], consulté le 29 mars 2020).

6<https://www.mesvaccins.net/web/diseases/57-covid-19>

7<https://www.mesvaccins.net/web/diseases/57-covid-19>

8Tige de prélèvement, ressemblant à un coton-tige.

9 « Test Covid antigénique : pharmacie, pass sanitaire... Comment et où le faire ? » [archive], sur linternaute.com.

10 « Les prélèvements Covid-19 » [archive], sur carballiance.fr

11École – Test salivaire » [archive], sur labodefrance.com

12Pharmacie Centrale, « Test antigénique en pharmacie », Site internet,(lire en ligne) 2021 .([archive])

13 « La France en a commandé 5 millions, la Belgique les utilise déjà : zoom sur les tests rapides », Industrie-techno,.(lire en ligne [archive]) 2020

14 « Les tests salivaires rapides ne sont pas assez fiables, juge la Haute autorité de Santé » [archive]

15Anna Petherick, « Developing antibody tests for SARS-CoV-2 », *The Lancet*, vol. 395, no 10230,] avril 2020, p. 1101–1102 (DOI 10.1016/S0140-6736(20)30788-1, lire en ligne archive], consulté le 3 avril 2020).

16<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>

17 <https://www.france24.com/fr/europe/20211104-covid-19-le-royaume-uni-donne-son-feu-vert-aux-comprim%C3%A9s-de-merck-une-premi%C3%A8re-mondiale>

18 memoire2021.2022

- 19-Andrew Cliff et Matthew Smallman-Raynor, Oxford Textbook of Infectious Disease Control : A Geographical Analysis from Medieval Quarantine to Global Eradication, OUP Oxford, 2013, p. 124.
- 20-« Model List of Essential Medicines - 19.3 Immunologicals - Vaccines » [archive], sur www.who.int (consulté le 5 janvier 2022)
- 21-<https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/vaccination-depistage/vaccination/quels-types-vaccins>
- 22-<https://fr.vaccine-safety-training.org>
- 23-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.
- 24-I.Kusters. Vaccins du futur : nouvelles technologies. Journal de pédiatrie puériculture 2001 ; 14 : 370-379.
- 25-« GÉNOMIQUE ET INFORMATIQUE : L'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique » [archive], sur www.senat.fr (consulté le 12 avril 2017)
- 26-Rein Verbeke, Ine Lentacker, Stefaan C. De Smedt et Heleen Dewitte, « Three decades of messenger RNA vaccine development », Nanotoday, vol. 28, octobre 2019, article no 100766 DOI 10.1016/j.nantod).2019.100766, lire en ligne [archive]]
- 27-Steve Pascolo, « Vaccination With Messenger RNA », Methods in Molecular Medicine, vol. 127,p. 23-40 (PMID 16988444, DOI 10.1385/1-59745-168-1:23, lire en ligne [archive]),2006
- 28-Nicole Armbruster, Edith Jasny et Benjamin Petsch, « Advances in RNA Vaccines for Preventive Indications: A Case Study of a Vaccine against Rabies », Vaccines, vol. 7, no 4, décembre 2019, article no 132 (PMID 31569785, PMCID 6963972, DOI vaccines7040132, lire en ligne [archive]/10.3390)
- 29-Megan A. McNamara, Smita K. Nair et Eda K. Holl, « RNA-Based Vaccines in Cancer Immunotherapy », Journal of Immunology Research, vol. 2015,novembre 2015, article no 19 PMID 26665011, PMCID 4668311, DOI 10.1155/2015/794528, lire en ligne [arc] 794528hive))
- 30-Bertrand Bellier. Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. Revue Francophone des Laboratoires décembre 2009 ; 417 : 69 – 77.
- 31- D.Y. Logounov, I.V. Dolzhikova et coll., Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet, published online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- 32-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
- 33-<https://www.mesvaccins.net/web/diseases/57-covid-19>
- 34-<https://www.afro.who.int>

- 35-<https://www.LEEM.org>
- 36-<https://WWW.L'academie.be/science>
- 37-eurofinbiommis .COM
- 38<https://assets.Pubhisching.SERVICE.GOV.OLD/GOVERNEMENT/UPLOADS/SYSTEM/ATACHEMENT DATA/FILE/1043866/20211224 OMICRON OVERVIEW>
- 39-Guide national de pharmacovigilance,decembre 2010:pharmacov@gmail.com.
- 40- memoire2020.2021
- 41- Guide national de pharmacovigilance,decembre 2010:pharmacov@gmail.com.
- 42- Guide national de pharmacovigilance,decembre 2010:pharmacov@gmail.com.
- 43- memoire2020.2022
- 44- Edwards IR. The Management of Adverse Drug Reactions: From Diagnosis to Signal. *Thérapie* 2001;56:727-733.
- 45- Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed, John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY; 2002.
- 46- 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.
- 47- Mann RD, Andrews EB. In: *Pharmacovigilance*, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England; 2002.
- 48- Mackay FJ. Post-marketing studies: the work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Saf* 1998; 19: 343-53.
- 49- Hetland ML. DANBIO: a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S205-7.
- 50- 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.
- 51- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. *Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives*. Editions INSERM, 1995.
- 52- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), Plan de gestion des risques. Website: [http://www.afssaps.fr/Activites/Plans-de-gestion-desrisques/Plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Plans-de-gestion-desrisques/Plan-de-gestion-des-risques/(offset)/0), consulté le 05 avril 2010.
- 53- Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982; 2: 937.
- 54- Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 88-9
- 55- 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.
- 56- Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf* 2002; 25: 453-8.
- 57- Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997 ; 16 : 355-
- 58-memoire2020.2021

- 59- 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.
- 60- 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.
- 61- Thürmann P. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf* 2001; 24: 961-968
- 62- 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.
- 63- Azaz-Livshits T, Levy M. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 309-314.
- 64- 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.
- 65- Salame G, Péré JC, Chaslerie A. Liver injuries: a prospective study (Abstract). *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1990; 4: 133
- 66-memoire2020.2021