

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 : 3ème année de suivi à long - terme d'une cohorte de patients vaccinés contre la
COVID-19 au niveau d'EPSP les Bannaniers Blida et l'EPH Tagzait de Tipaza

Présenté et soutenu par :

- SLAMA Selma
- BELKACEMI Abderraouf
- BEKKAYE Saliha

Encadré par :

- Pr BEN'HAMMED A – Professeur en pharmacologie clinique

Jury d'évaluation

- Présidente de jury: Pr BENAIZIZ.O -- Professeur en pharmacie galénique
- Examineur: Pr BOUGUERMOUTH.Y -- Professeur en psychiatrie

Année universitaire :

2022/2023

REMERCIEMENTS

Cher Dieu, merci pour vos nombreuses bénédictions ainsi que pour ce diplôme.

Merci de continuer à nous guider tout au long de notre vie.

Nous apprécions votre soutien pendant cette période difficile. Merci de nous faciliter la tâche.

Sans le soutien exceptionnel de notre promoteur, Pr. BEN'HAMMED . A Professeur en pharmacologie clinique, ce mémoire et les recherches qui l'ont soutenu n'auraient pas été possibles.

Notre travail a été maintenu sur la bonne voie grâce à son enthousiasme, ses connaissances et son souci du détail, depuis notre première rencontre avec le sujet de notre recherche jusqu'à la mise de ce papier.

Nous tenons aussi à remercier vivement,

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

Professeur Y. BOUGUERMOUH qui nous a fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nos patients correspondants nous ont également aidé et donné des réponses avec beaucoup d'attention, ainsi que les bibliothécaires de la faculté

On remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université de Saad DAHLEB Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

Nous sommes incroyablement reconnaissants à tous ceux qui nous ont soutenus, même avec des mots gentils.

Enfin, nous tenons à remercier chaleureusement nos parents, nos amis, nos familles, pour leur soutien et leurs encouragements tout au long du projet.

Dédicaces

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail à :

A ma regrettée mère , malgré ton affection incomparable, le monde a été Jaloux de toi ma mère, tu as semé ce que tu ne devait pas récolter alors que tu m'encourager que j'aïlle plus loin que possible dans mes études mais de qui le sort m'a séparé prématurément avant même mon premier couronnement universitaire et en fin tu as disparue de ce monde ingrat d'amour. A vous cher maman , mon grand regret est que vous soyez parti très tôt avant d'avoir bénéficié des fruits de vos efforts investis en nous

;

A mon très cher père , pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mes chers frères, pour leur appui et leur encouragement,

A mon binôme : selma et saliha

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Je ne peux pas clore cette liste sans citer rayan, un proche qui m'a beaucoup soutenu

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

BELKACEMI Abderraouf

Dédicaces

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

Je remercie tout d'abord le tout puissant,

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

Mon père Hamza et ma mère Meriem,

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

A la mémoire de ma défunte tante fatima zohra ,

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

A mes soeurs Sarah et Nadhira , et mon frère Mohamed,

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

Au Pr MANSOR HAMZA ,

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

Au Dr Bensahli Mahfoud,

Qui m'a accepté chez lui pour passer mon premier stage en officine et m'a aidé durant toute cette période, lui et son équipe,

Au Dr Zebiri Abd elkrim ,

et Toute l'équipe de la pharmacie ,

Je ne trouve pas les mots pour vous remercier, c'est grâce vous que j'ai appris les secrets de l'officine. Vous m'avez toujours considéré comme membre de votre merveilleuse famille que j'ai

l'honneur d'en faire partie.

A mes amies Imene ,Safa , Tawfiq,

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

A notre trinôme,

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

SLAMA Selma

Dédicaces

Tout d'abord, je voudrais remercier mes chers parents, je suis si fière d'être votre fille, vous m'avez appris la détermination, le courage, et surtout vous m'avez aimée inconditionnellement, vous étiez toujours prêts à me soutenir, aucun mot ne peut décrire la gratitude que je ressens à votre égard.

Je prie Allah de vous garder en paix et en bonne santé, de me donner de longues années avec vous et de me permettre de vous rembourser un peu de ce que vous m'avez offert.

Mes sœurs et mes frères, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui sans vous, chacun d'entre vous est unique et fort et m'a beaucoup appris dans la vie, merci de me soutenir moralement et financièrement.

Mes frères et sœur en droit, mes nièces et neveux, vous êtes les meilleurs, merci de me soutenir.

Mes enseignants, Vous avez été l'un des individus les plus importants qui m'ont aidé à atteindre cette destination, je n'aurais pas pu le faire sans votre passion pour l'enseignement ; merci infiniment pour votre écoute et votre patience.

Mes compagnons et mes collègues, sans vous, je n'aurais pas pu le faire. Vous étiez toujours là quand j'avais besoin de sources d'informations ou de soutien. Merci d'avoir partagé les bons et les mauvais moments avec moi.

Mon trinome, cette année était exceptionnelle, c'était très agréable de travailler avec vous.

Ma famille, la plus gentille, la plus travailleuse, la plus ambitieuse. Je n'en voudrais pas une autre ; je suis fière d'être l'une d'entre vous.

Je souhaite également adresser mes remerciements les plus sincères aux équipes pédagogiques et administratives de laboratoire central de Frantz Fanon et de pharmacie centrale qui ont facilité mes démarches et ont assuré un suivi tout au long de mon stage d'internat.

Enfin et surtout, celui qui est au-dessus de nous tous, le Dieu omniprésent, omniscient et omnipotent, merci pour avoir répondu à mes prières, pour m'avoir donné la force et la sagesse, merci beaucoup, Cher Dieu.

"Merci encore à tous ceux qui m'ont aidé". Que Dieu nous bénisse à jamais !"

BEKKAYE Saliha

Résumé :

La COVID longue est un problème de santé publique qui doit être nommé, quantifié et décrit. Dans cette étude, nous avons examiné les symptômes de la COVID longue après l'infection par le SRAS-CoV-2 des patients vaccinés au niveau des établissements de santé EPSP les Bananiers de Blida et EPH Tipaza durant une période de 3 mois, et nous avons discuté de la manière dont divers facteurs peuvent influencer l'apparition de la COVID longue.

On a analysé les données de 189 personnes dont 74 % sont de Blida, 26 % sont de Tipaza sans exclusion des décès (2.65 %) , les femmes étaient 34 % et les hommes étaient de 66 %, 26 % avaient moins de 50 ans et 74 % avaient plus de 50 ans. 68 % ont utilisé le vaccin Sinopharm alors que 32 % ont utilisé le vaccin Sputnik comme première et deuxième dose, pour la troisième dose, il y avait une variété de six types de vaccins, avec Sinopharm (37 %), Sputnik (9 %), Sinovac (15 %), Pfizer (2 %), Janssen (18 %) et Astra (19 %). Ceux qui ont voyagé hors du pays ont reçu une quatrième dose. 63 % ont contracté le COVID-19 et 37 % n'en ont pas contracté, 26 % de ceux qui ont contracté le COVID-19 ont développé le COVID long et 74 % n'ont pas 53 % ont décrit qu'ils ont une bonne santé alors que 47 % ont des pathologies associées, 56 % de ceux avec COVID longue sont des hommes, 44 % sont des femmes ; 77 % ont souffert de fatigue chronique, 26 % ont de l'amnésie, l'asthénie et l'amnésie étaient les symptômes les plus répondus et communs chez nos patients, des vertiges, d'Alzheimer, de parkinson, de BPCO, de dépression, de perte de concentrations... etc.

Ce questionnaire sanitaire montre la variété des symptômes de COVID à long terme et l'impact de l'infection SAR-COV-2 sur la vie de nos patients.

Abstract :

Long COVID is a public health problem that needs to be named, quantified and described. In this study, we examined the symptoms of long-onset COVID after SARS-CoV-2 infection in patients vaccinated at the EPSP les Bananiers de Blida and EPH Tipaza healthcare facilities over a 3-month period, and discussed how various factors may influence the onset of long-onset COVID.

We analyzed data from 189 individuals, 74% of whom were from Blida, 26% from Tipaza, without excluding deaths (2.65%), 34% of whom were women and 66% men, 26% under 50 years of age and 74% over 50. 68% used the Sinopharm vaccine, while 32% used the Sputnik vaccine for the first and second doses. For the third dose, there was a variety of six vaccine types, with Sinopharm (37%), Sputnik (9%), Sinovac (15%), Pfizer (2%), Janssen (18%) and Astra (19%). Those who traveled outside the country received a fourth dose. 63% contracted COVID-19 and 37% did not, 26% of those who contracted COVID-19 developed long COVID and 74% did not 53% described their health as good, while 47% had associated pathologies, 56% of those with long COVID were men, 44% were women ; 77% suffered from chronic fatigue, 26% had amnesia, asthenia and amnesia were the most frequently reported and common symptoms in our patients, as well as vertigo, Alzheimer's, Parkinson's, COPD, depression, loss of concentration... etc.

This health questionnaire shows the variety of long-term COVID symptoms and the impact of SAR-COV-2 infection on our patient's lives.

ملخص :

إن أعراض كورونا طويلة الأمد هي مشكلة صحية عامة يجب تسميتها وقياسها ووصفها. في هذه الدراسة، قمنا بفحص أعراض فيروس كورونا طويل الأمد بعد الإصابة بفيروس كورونا 2 للمرضى اللذين تم تطعيمهم في المؤسسة العمومية الصحية المجاورة للبناني بمدينة البليدة و المؤسسة و المؤسسة الاستشفائية الصحية تيبازة خلال فترة ثلاث أشهر و ناقشنا كيف يمكن للعوامل المختلفة أن تؤثر على بداية أعراض كورونا طويل الأمد.

قمنا بتحليل بيانات 189 شخصا منهم 74% من البليدة، 26% من تيبازة دون استبعاد الوفيات (2.65%)، النساء 34% والرجال 66%، 26% أقل من 50 سنة و 74% فوق 50 سنة. 68% استخدموا لقاح سينوفارم بينما 32% استخدموا لقاح سبوتنيك كجرعة أولى وثانية، بالنسبة للجرعة الثالثة كان هناك ستة أنواع من اللقاحات، مع سينوفارم (37%)، سبوتنيك (9%)، سينوفاك (15%). (%، فايزر (2%)، جانسن (18%)، أسترا (19%). أولئك الذين سافروا خارج البلاد تلقوا جرعة رابعة. 63% أصيبوا بكوفيد-19 و 37% لم يصابوا به، 26% ممن أصيبوا بكوفيد-19 أصيبوا بكوفيد طويل الأمد و 74% لم يصف 53% أنهم يتمتعون بصحة جيدة بينما 47% لديهم أمراض مرتبطة، 56% ومن بين المصابين بكوفيد طويل الأمد هم من الرجال، و 44% منهم من النساء؛ 77% يعانون من التعب المزمن، و 26% يعانون من فقدان الذاكرة، وكان الوهن وفقدان الذاكرة أكثر الأعراض استجابةً وشائعة لدى مرضانا، والدوخة، ومرض الزهايمر، ومرض باركنسون، ومرض الانسداد الرئوي المزمن، والاكتئاب، وفقدان التركيز ... إلخ*

يظهر هذا الاستبيان الصحي مجموعة متنوعة من أعراض كورونا طويلة الأمد و تأثير عدوى فيروس كورونا 2 على

حياة مرضانا

Tableaux

01	Variants sous surveillance au Canada à l'heure actuelle
02	Variants ayant fait l'objet d'une désescalade après l'examen du groupe fédéral de surveillance des variants du SRAS-CoV-2
03	Caractéristiques des principales plateformes vaccinales virales.
04	Caractéristiques des principales plateformes vaccinales virales.
05	Synthèse des principales caractéristiques des vaccins reposant sur l'utilisation d'acides nucléiques.
06	Vaccins actuellement développés contre les pathologies infectieuses émergentes.
07	efficacité du vaccin - première survenue d'une covid 19 à partir de 7 jours après la deuxième dose, par sous-groupe d'âge - participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la deuxième dose - population évaluable pour l'efficacité (7 jours).
08	test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre) [†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) - GMT et taux de séro-réponse comparaison entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la série primaire - participants âgés de 18 à 55 ans sans preuve d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel [*] - population à immunogénicité évaluable par la dose de rappel [±] .
09	efficacité de Vaxzevria contre la maladie symptomatique covid 19 dans l'étude D8110C00001.
10	Tableau 6 - efficacité de Vaxzevria contre la covid 19 ^a des études COV002 et COV003.
11	titres d'anticorps neutralisants contre la souche ancestrale après une dose de rappel de Vaxzevria chez les participants précédemment vaccinés avec Vaxzevria.
12	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.
13	analyses de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques (a) et sévères (b) de la covid 19 – 14 jours après la dose de rappel (deuxième dose).

14	neutralisation du virus sauvage de la souche VICTORIA-VNA/1/2020* du SARS-CoV-2 (IC 50), Groupe 1 de l'étude COV2001, Population d'immunogénicité per protocole **.
15	Conditions préexistantes chez les participants à l'enquête Santé antérieure
16	: Conditions préexistantes chez les participants à l'enquête
17	Symptômes initiaux ressentis au début de la maladie COVID-19 (deux premières semaines).
18	Symptômes permanents, gravité de la fatigue et systèmes organiques affectés.
19	Symptômes classés par phase de la maladie
20	Durée, schéma et facteurs déclenchants de la maladie.
21	Durée et caractéristiques de la maladie chez les personnes ayant déclaré une guérison complète après un long Covid
22	Capacité fonctionnelle des participants à l'étude.
23	Tableau croisé Les patients avec diabète * les patients ont une asthénie
24	Tableau croisé Les patients avec diabète * Les patients ont une amnésie
25	Nombre des doses utilisés des vaccins contre la COVID- 19 par les patients avec COVID longue :

Figures

01	Manuel Rosa-Calatrava, Inserm ; Olivier Terrier, CNRS ; Andrés Pizzorno, Signia Therapeutics ; Elisabeth Errazuriz-Cerda UCBL1 CIQLE. VirPath (Centre international de recherche en infectiologie, unité Inserm 1111 – UMR 5308 CNRS – ENS Lyon – UCBL1). Colorisée par Noa Rosa C.
02	Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude
03	Micrographie électronique à transmission de particules du virus SARS-CoV2, isolées d'un patient. Image capturée et colorée au centre de recherche intégré (IRF) du NIAID à Fort Detrick, Maryland. Crédit :
04	Comment les vaccins à vecteur contre la Covid-19 fonctionne
05	Comment les vaccins à ARNm contre la Covid-19 fonctionne mode action vaccins sputnik v
06	Avantages de l'immunisation prime-boost (laboratoire Gamaleya)
07	Fréquence des symptômes persistants signalés par les participants à l'enquête (n = 2526)
08	Raisons du changement de rythme de travail chez les personnes ayant déclaré une réduction du temps de travail (n = 243), une incapacité de travail (n = 478) ou un licenciement/une retraite anticipée (n-47) (total n = 768).
09	Deux groupes de symptômes permanents et des symptômes aigus parmi ces groupes.
10	Densité numérique des caractéristiques de l'angiogenèse intussusceptive et des germes dans les poumons des patients décédés du COVID-19 ou de la grippe A(H1N1).
11	Analyse de l'expression relative des gènes associés à l'angiogenèse dans les poumons des patients décédés du Covid-19 ou de la grippe A(H1N1).
12	Activation de l'inflammasome NLRP3 par le SARS-CoV.
13	Les séquelles du COVID longue des patients*Les patients avec diabète.
14	Répartition des patients COVID-19 en fonction du nombre de doses prises.
15	Les séquelles du COVID longue des patients*Les patients avec HTA
16	Les patients ont une asthénie*Les patients avec diabète.
17	Les patients ont une amnésie*Les patients avec diabète.
18	Répartition des patients suivis en fonction du centre.
19	Répartition des patients suivis par sexe.

20	Distribution des patients selon leur âge.
21	Distribution des patients en fonction du type de troisième dose utilisé.
22	Les patients sont répartis en fonction du nombre de doses utilisées.
23	La répartition des patients en fonction des pathologies antérieures.
24	Répartition des patients COVID-19 en fonction du facteur COVID long terme.
25	Répartition des patients en fonction de facteur COVID-19.
26	Répartition des patients atteints du COVID long terme selon le centre.
27	Répartition des patients atteints du COVID long terme selon le sexe.
28	Répartition des patients amnésiques
29	Répartition des patients souffrant d'asthénie.
30	Les patients ont une amnésie*Les patients ont une asthénie
31	Les différents troubles de COVID long terme.
32	Âges des patients avec COVID long terme.
33	Répartition des patients en fonction de pathologies associées
34	Tableau croisé Les patients avec HTA * les patients ont une asthénie
35	Les patients ont une asthénie*Les patients avec HTA.
36	Les patients ont une amnésie*Les patients avec HTA.
37	Répartition des patients atteints de COVID long terme en fonction du type de 3 ^{ème} vaccin antiCOVID-19 utilisé.
38	La distribution des patients en fonction de la gravité du COVID-19.

ABREVIATIONS :

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2
APS1 :Syndrome de polyendocrinopathie auto-immune 1
ARNdb: ARN double brin
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CGD :Maladie granulomateuse chronique
ChAd : Vecteur viral dérivé d'un adénovirus simien
Covid-19 : Coronavirus Disease 2019
COVID-19,Maladie à coronavirus 2019
CPA : cellules présentatrices d'antigènes
CPK : créatine-phosphokinase
CRI : Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité
CRPVs : Centres régionaux de pharmacovigilance
CYBB :Cytochrome B-245 β -chaînes
DSPC : 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine
EAU : Émirats Arabes Unis
EEE : Espace économique européen
Ehpad : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EIs : Effets indésirables
EMA : Agence Européenne des Médicaments
EPPVs : Earlypost-marketing phase vigilance
FDA : Food and drug administration
GMR : geometric mean ratio ;
GMT : geometric mean titer ;
LLOQ :limite inférieure de quantification
GPRD : General practice research database
HAS : Haute autorité de santé
HBCD : 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine
HLH : lymphohistiocytose hémophagocytaire
HPV : Papillomavirus humains
IC : intervalle de confiance ;

ICH : International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFNAR1/2 : Récepteur IFN- α 1/2
IFNLR1 : récepteur 1 de l'IFN- λ
IL-10RB : récepteur β de l'IL-10
IMC : Indice de masse corporelle
INR : International normalized ratio
IRF9 : Facteur de régulation de l'interféron 9
MAVS : signalisation antivirale mitochondriale
MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome
MGT : Moyenne géométrique du titre d'anticorps neutralisants
MIS-C : syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant
MSSR : Monopulse secondary surveillance radar
MVA : Vecteur viral provenant d'un poxvirus Modified Vaccine Ankara
MYD88 : Facteur de différenciation myéloïde 88
n : Nombre de sujets ayant un évènement confirmé
IC : Intervalle de confiance
N : Nombre de sujets inclus dans chaque groupe
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
N-binding : liaison à la nucléoprotéine du SRAS-CoV-2
NAAT = test d'amplification des acides nucléiques
NDA : New-drug application
NIAID : National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NLR : récepteur de type NOD
NT50 : titre de neutralisation à 50 %
O/N : oui/non.
OAS : 2'-5'-Oligoadénylate synthétase
OGM : Organismes génétiquement modifiés
OMS : Organisation mondiale de la santé
OSHA : Occupational safety and health administration
PEG 2000 DMG : 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PRR : Proportionate Reporting Ratio

Ratio MGT : Rapport de la moyenne géométrique du titre

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RIG-I : gène I inductible à l'acide rétinoïque

ROR : Reporting Odds Ratio

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

SARS COV-2 : Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2

SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV-2 :Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2

SOCS1 :Suppresseur de la signalisation des cytokines 1

STAT :Transducteur et activateur de signaux de transcription

TLR : récepteur de type Toll

VI : Vaccin inactivé

VSV : Vecteur viral dérivé du virus de la stomatite vésiculaire

VVA : Vaccin vivant atténué

XIAP : inhibiteur de l'apoptose lié au chromosome X

- INTRODUCTION

Après les premières phases de la pandémie à SARS-CoV-2, l'impact et les conséquences à moyen et long termes sur les systèmes de santé sont considérables. Parmi ces conséquences, il est observé que certains patients présentent des symptômes persistant dans le temps après une infection à SARS-CoV-2. Le terme du syndrome Covid long est défini pour décrire les divers symptômes hétérogènes et persistants plus de 4 semaines après l'infection, avec une incidence estimée de 10 à 40 % selon la littérature actuelle et qui varie selon les études. Les recommandations récentes du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) définissent le « Covid-19 symptomatique persistant » comme des symptômes et signes cliniques qui durent de 4 à 12 semaines après une infection aiguë. Le terme « syndrome post-Covid-19 » est utilisé pour les symptômes ou les signes cliniques qui persistent plus de 12 semaines après une infection aiguë à SARS-CoV-2 et qui ne peuvent pas être expliqués par un autre diagnostic. Le Covid long est utilisé pour décrire les symptômes persistant après la phase aiguë d'infection, incluant le Covid-19 symptomatique persistant et le syndrome post-Covid-19.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
Dédicaces	3
Dédicaces	4
Dédicaces	5
Résumé :	6
: ملخص	8
Tableaux	9
Figures	11
ABREVIATIONS :	13
- INTRODUCTION	16
SOMMAIRE	17
I – NOTIONS SUR LE CORONAVIRUS ET COVID-19	26
I-1 SARS-COV2.....	26
I.2- EVOLUTION DU SARS-COV2.....	27
I-3 - ORIGINE DU SARS-COV2.....	29
I-4 - TRANSMISSION DU SARS-COV2	30
I -5 REACTION DE L'ORGANISME AU SARS-COV2	32
I-6 LES SYMPTOMES DE LA MALADIE	32
I -7 EVOLUTION DE LA MALADIE	33
I -8 LES PERSONNES A RISQUE DE DEVELOPPER UNE FORME GRAVE DE LA MALADIE	34
I-9 COVID-19 ET ENFANTS	35
I-10 COVID-19 ET FEMMES ENCEINTES	36
I - 11 IMMUNITE ET COVID19	36
I -12 LES TESTS DIAGNOSTIQUES	38

I -12-1 LES TESTS VIROLOGIQUES.....	38
I -12-2 LES TESTS ANTIGENIQUES	39
I -12-3 LES TESTS SEROLOGIQUES	39
I -13 - PREVENTION ET TRAITEMENT CONTRE LA COVID19	40
I -13-1 QUELLES SONT LES MESURES ACTUELLES DE PREVENTION DE L'INFECTION ?	40
I -13-2 QUELS SONT LES VACCINS PREVENTIFS AUJOURD'HUI DISPONIBLES ?.....	40
I -14- COMMENT LES MALADES SONT-ILS SOIGNES A CE JOUR ?.....	42
I -15 QUELLES SONT LES PISTES DE TRAITEMENT EN DEVELOPPEMENT ?	43
I -15-1 LES ANTIVIRAUX : NOUVELLE GENERATION	43
I -15-2 DES NOUVELLES VOIES D'IMMUNOMODULATION.....	44
I -15-3 L'IMMUNOTHERAPIE : DES PISTES COMPLEMENTAIRES AUX APPROCHES VACCINALES	44
II- VARIANTS DU SRAS-COV-2.....	46
II-1 VARIANT PREOCCUPANT	46
II-2 VARIANT D'INTERET	47
II-3 Variant sous surveillance.....	49
III - VACCINS ANTI-COVID-19.....	51
III-1- L'IMPORTANCE DE LA VACCINATION	51
III-2- DEFINITION DE VACCINE	51
III-3-COMPOSITION DES VACCINS	52
III-4-LES VACCINS ET LES EFFETS SECONDAIRES.....	52
III-5- LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS	53
III-5-1- LES VACCINS VIVANTS ATTENUES.....	53
III-5-2-LES VACCINS TUES OU INACTIVES	54
III-5-3- LES SOUS-UNITES VACCINALES.....	54
III-5-3-1-LES ANATOXINES	54
III-5-3-2-LES VACCINS POLYSACCHARIDIQUES.....	55
III-5-4-VACCINS DE NOUVELLES TECHNOLOGIES.....	57
III-5-4-1-LES VACCINS ADN ET ARN, L'AVANTAGE DE LA SIMPLICITE	61
III-5-4-3-PSEUDO-PARTICLES VIRALES OU « VLP ».....	64
III-5-4-4- STRATEGIE COMBINEE : LES PLASMOVLP	65

III-5-4-5-CIBLAGE DES ANTIGENES VERS LES CELLULES DENDRITIQUES	65
III-5-4-6 -VACCINS CELLULAIRES	65
III-5-4-7-NOUVELLES VOIES D'ADMINISTRATION	66
<u>III-5-4-8-Comment les vaccins à vecteur contre la Covid-19 fonctionnent-ils?.....</u>	<u>66</u>
<u>III-5-4-9-Comment les vaccins à ARNm contre la Covid-19 fonctionnent-ils ?.....</u>	<u>67</u>
III-6-PFIZER	69
III-6-1 -DESCRIPTION	69
III-6-2- CLASSE.....	69
III-6-3-COMPOSITION	69
III-6-4 -CONSERVATION	70
III-6-5- MECANISME D'ACTION	73
III-6-6 - POSOLOGIE	73
III-6-7-MODE D'ADMINISTRATION.....	75
III-6-8-CONTRE-INDICATIONS	75
III-6-13- ETUDE D'EFFICACITE.....	79
III-7-ASTRAZENECA.	85
III-7-1-DESCRIPTION	85
III-7-2-CLASSE.....	85
III-7-3-COMPOSITION	85
III-7-3-1-ANTIGENE.....	85
III-7-3-2-EXCIPIENTS	85
III-7-4 -CONSERVATION	86
III-7-5 -MECANISME D'ACTION	87
III-7 -6-POSOLOGIE	87
III-7-6-1.-PRIMOVACCINATION	87
III-7-6-1-1- PERSONNES AGEES DE 18 ANS ET PLUS.....	87
III-7-6-1-2-POPULATION AGEE.....	88
III-7-6-1-3.-POPULATION PEDIATRIQUE	88
III-7-6-2-RAPPEL VACCINAL	88
III-7-7-MODE D'ADMINISTRATION.....	89

III-7-8-CONTRE-INDICATIONS	89
III-7-9-GROSSESSE	90
III-7-10-FERTILITE	91
III-7-11-ALLAITEMENT	91
III-7-12- EFFETS INDESIRABLES	91
III-7-13-EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE	94
-ANALYSE DES DONNEES DE L'ETUDE D8110C00001.....	94
-ANALYSE DES DONNEES MISES EN COMMUN DE COV002 ET COV003	96
- IMMUNOGENICITE APRES LA DOSE DE RAPPEL	99
III-8-MODERNA	101
III-8-1-DESCRIPTION	101
III-8-2-CLASSE.....	101
III-8-3-COMPOSITION	101
III-8.3.1. ANTIGENE	101
III-8.3.1.1. SPIKEVAX 0,2 MG/ML, DISPERSION INJECTABLE	101
III-8.3.1.2. SPIKEVAX 0,1 MG/ML, DISPERSION INJECTABLE.....	101
III-8.3.1.3. SPIKEVAX 50 MICROGRAMMES, DISPERSION INJECTABLE	102
III-8-4-CONSERVATION	103
III-8-5-MECANISME D'ACTION.....	104
III-8-6-POSOLOGIE	105
III-8-6-1- PRIMO-VACCINATION	105
III-8-6-1.1. PERSONNES AGEES DE 12 ANS ET PLUS	105
III-8-6-1.2. ENFANTS DE 6 ANS A 11 ANS.....	105
III-8-7 -MODE D'ADMINISTRATION	106
III-8-8- CONTRE-INDICATIONS	106
III-8-9- GROSSESSE.....	107
III-8-10-FERTILITÉ.....	108
III-8-11- ALLAITEMENT	108

III-8-12-EFFETS INDESIRABLES.....	108
III-8-13- EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE	110
III-9 JANSSEN & JANSSEN	114
III-9-1-Description.....	114
III-9-6-POSOLOGIE	116
A/ PRIMOVACCINATION.....	116
B/ DOSE DE RAPPEL.....	116
III-9-7-MODE D'ADMINISTRATION	116
III-9-8-CONTRE-INDICATIONS.....	116
III-9-9-GROSSESSE.....	116
III-9-10-FERTILITÉ.....	117
III-9-11-ALLAITEMENT	117
III-9-12- EFFETS INDESIRABLES	117
III-9-13 -EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE	119
III-9-13 -1-EFFICACITE D'UNE PRIMO-VACCINATION EN DOSE UNIQUE.....	119
III-9-13-2-EFFICACITE DE DEUX DOSES DE JCOVDEN ADMINISTREES A 2 MOIS D'INTERVALLE	121
III-9-13 -3- IMMUNOGENICITE D'UNE DOSE DE RAPPEL (DEUXIEME DOSE) APRES PRIMO-VACCINATION PAR JCOVDEN	124
III-9-13 -4- IMMUNOGENICITE D'UNE DOSE DE RAPPEL APRES PRIMO-VACCINATION PAR UN VACCIN A ARNM CONTRE LA CONTRE LA COVID 19.....	125
III- 10 SPUTNIK V	126
III-10-1-DESCRIPTION	126
III-10-2-CLASSE.....	127
III-10-3- COMPOSITION	127
III-10-4-MODE ACTION SPUTNIK V.....	127
III-10-5-POSOLOGIE.....	128
III-10-6-MODE D'ADMINISTRATION	128
III-10-7-GROSSESSE	128
III-10-8 -EFFETS INDESIRABLES	128

III-10-8 -1-ESSAI DE PHASE 1/2.....	128
III-10-8 -2-ESSAI DE PHASE 3.	129
III-10-9-EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE	129
III-10-9-1-EFFICACITE VACCINALE	129
III-10-9-2-Immunogénicité	130
III-11-SINOPHARM	130
III-11-1-DESCRIPTION	130
III-11-2-CLASSE.....	131
III-11-3-COMPOSITION	131
III-11-4-MECANISME D'ACTION	131
III-11-5-POSOLOGIE.....	132
III-11-6- MODE D'ADMINISTRATION	132
III-11-7- GROSSESSE	132
III-11-8- ALLAITEMENT	132
III-11-9-EFFETS INDESIRABLES	132
IV- ACTUALITES DES VACCINS ANTI-COVID 19	133
IV- 1-AMPLEUR DES EFFETS SECONDAIRES DES VACCINS ANTI-COVID 19	133
IV- 2- LA RELATION ENTRE NOMBRE DE DECES ET ANTI COVID 19 VACCINS.....	134
IV- 3- AUX CANADA.....	135
IV- 4-EN FRANCE	140
IV- 5-EN BRESIL	143
IV- 6-AUX UK.....	144
IV- 7- AUX USA.....	144
V- LES AFFECTIONS POST COVID-19	146
V-1 NIVEAU SUPERIEUR ET COMBINAISONS DES MECANISMES DE COVID-19	203
V-1-1 COVID : ENDOTHELIALITE VASCULAIRE PULMONAIRE, THROMBOSE ET ANGIOGENES....	203
V-1-1-2 METHODES :	204
V-1-1-3 ANALYSE STATISTIQUE :	205
V-1-1-4 RESULTATS :	205
V-1-1-4-1 EXAMEN MICROSCOPIQUE :	205

V-1-1-4-2 INFLAMMATION ANGIOCENTRIQUE	206
V-1-1-4-3 THROMBOSE ET MICROANGIOPATHIE	209
V-4-1-4-4 ANGIOGENESE :	210
V-5 MECANISMES POTENTIELS DE L’AFFECTION POST COVID-19	218
V-5-1 INFLAMMASOMES ET PYROPTOSE : DES CIBLES THERAPEUTIQUES POUR LE COVID-19 :	218
V-5-2 CONCLUSIONS :	230
V-6-1 MINUSCULES CAILLOTS SANGUINS :	232
V-6-2 VIRUS PERSISTANT :	236
VI- PROTOCOLE DE L’ETUDE	242
VI.1 DEFINITION DES OBJECTIFS (PRINCIPAL ET SECONDAIRES) :	242
VI-1-2 METHODOLOGIE :	242
VI- 1-3 METHODE APPLIQUEE :	242
VI.1.3.1 METHODES DE TRAVAIL.....	242
VI.1.3.2 SELECTION DES PATIENTS :	242
VI. 1.3.2.1 CRITERES D’INCLUSION :	242
VI. 1.3.2.2 CRITERES D’EXCLUSION :	242
VI.1.3.3 RECUEIL DES DONNEES :	243
VI.1.4 METHODE STATISTIQUE	243
VII LIMITE D’ETUDE :	269
VIII Recommendations et perspectives :	270
VIII CONCLUSION :	271
ANNEXES	272
REFERENCE :	273

Partie Théorique

I – NOTIONS SUR LE CORONAVIRUS ET COVID-19

Les coronavirus constituent une famille de virus dont certains peuvent infecter les humains, entraînant le plus souvent des symptômes bénins de type rhume. Néanmoins, trois épidémies mortelles sont déjà survenues au 21^e siècle, dont celle en cours. Elles impliquent des coronavirus émergents, hébergés par des animaux et soudain transmis à l'Homme : les SARS-CoV et le MERS-CoV.

Alors que l'épidémie liée au coronavirus SARS-CoV2 s'est propagée dans le monde, la recherche se mobilise pour accélérer la production des connaissances sur ce virus, sur la maladie qu'elle provoque (Covid-19) ainsi que les moyens de la guérir et de la prévenir.[1]

I-1 SARS-COV2

Le SARS-CoV2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus. Il a été identifié pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019.

Plusieurs coronavirus étaient déjà connus pour être capables d'infecter les humains : quatre coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes), le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (Middle East Respiratory Syndrome). **Le SARS-CoV2 est le septième coronavirus pathogène pour l'Homme. Il est responsable de la maladie Covid-19 (COronaVirus Disease 2019).**

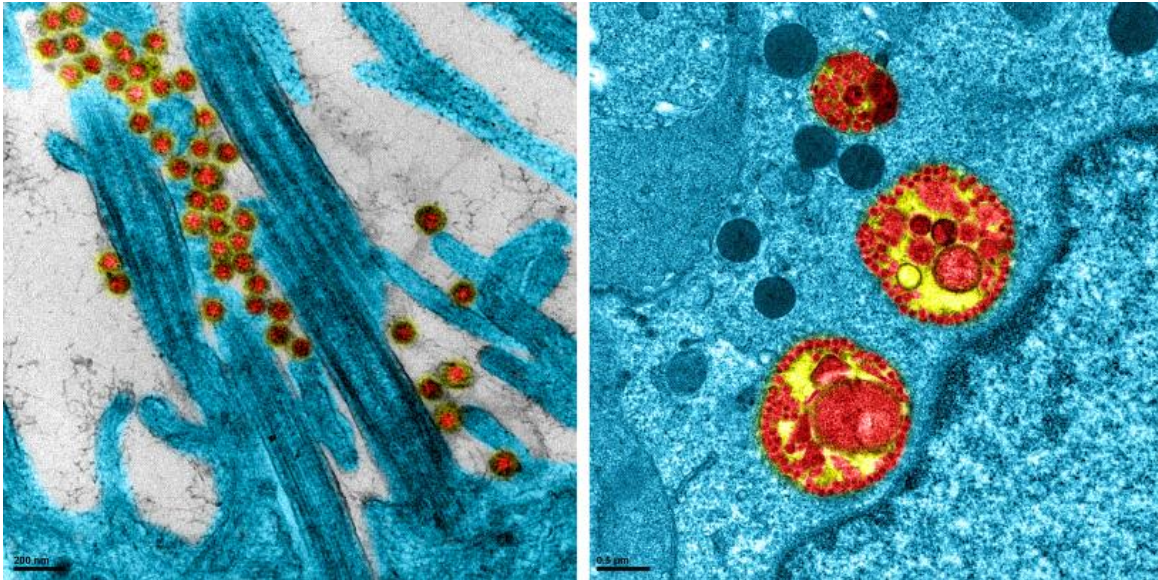


Figure 1 :

À gauche : des virus SARS-CoV2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission. À droite : une cellule infectée par le virus.

Le SARS-CoV2 est un virus à ARN enveloppé, dont le génome (30 kilobases) contient 15 gènes. Quatre codent pour des protéines de structure : une protéine de surface (protéine Spike ou S), une protéine de membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de nucléocapside (N). Ce génome présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV et 52 % avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96 % d'homologie).

I.2- EVOLUTION DU SARS-COV2

D'une manière générale, tous les virus mutent avec le temps. Des mutations apparaissent de façon aléatoire lorsqu'ils se multiplient : elles correspondent à des erreurs qui peuvent survenir lors de la réplication de leur génome. SARS-CoV2 a initialement été considéré comme plutôt stable, car il possède une enzyme qui corrige ces erreurs (une exoribonucléase). Cependant, étant donné l'ampleur et la durée de la circulation du virus dans le monde, **de très nombreuses mutations du SARS-CoV2**

ont progressivement émergés et été identifiées. Il s'agit de mutations qui confèrent au virus une meilleure capacité à survivre et à s'adapter à son environnement. On pense que leur apparition a principalement lieu chez des personnes immunodéprimées, chez lesquelles la pression immunitaire imparfaite favorise les infections au long cours et la tendance du virus à muter pour mieux échapper aux défenses de son hôte.

Le plus souvent, ces mutations conduisent à de petites modifications du génome viral qui n'ont pas de conséquences préoccupantes. Toutefois, **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.** Les mutations du SARS-CoV2 sont donc particulièrement surveillées pour identifier celles qui pourraient conduire à de nouvelles flambées de cas sévères.

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, plus transmissible que les précédents variants. Il représente aujourd'hui la forme prédominante de circulation du SARS-CoV2 dans le monde. Du fait de l'apparition de sous-variants, le lignage originel B.1.1.529, est divisé en deux sous-lignages, BA.1 et BA.2, ce dernier étant devenu rapidement prédominant. Un troisième sous-variant (B1.3), rare, a également été identifié. Omicron présente des différences au niveau de la structure de la protéine Spike et de protéines d'enveloppe qui lui confèrent une transmissibilité accrue et, potentiellement, une plus grande résistance à l'immunité préexistante que les précédents variants. Cette haute transmissibilité est telle

qu'Omicron pourrait constituer la prochaine racine évolutive à partir de laquelle de prochains variants apparaîtront.

- Le **variant XD (ou Deltacron)** est un virus hybride des variants delta et omicron formé probablement chez une personne co-infectée par les deux formes du virus

I-3 - ORIGINE DU SARS-COV2

Particulièrement fréquents chez certains animaux, les coronavirus ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'Homme. Il existe cependant des exceptions, comme cela a été le cas avec le SARS-CoV, accidentellement transmis à l'Homme en 2002 via la consommation de civettes masquées, et avec le MERS-CoV, quant à lui transmis par le dromadaire en 2012. On parle de zoonose.^[2]

Le SARS-CoV2 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 l'hypothèse la plus probable est que la transmission du virus à l'Homme soit passée par un hôte intermédiaire. Au début de la pandémie, le pangolin a été suspecté, mais le coronavirus dont il est porteur présente des différences significatives au niveau de certaines séquences génétiques clés pour le virus. Les scientifiques n'ont pas encore réussi à identifier une espèce intermédiaire probable. Selon une deuxième hypothèse, le virus aurait circulé plusieurs années chez l'Homme, à bas bruit, jusqu'à ce qu'une mutation récente le rende plus virulent et pathogène. Troisième possibilité : l'échappement du virus depuis un laboratoire de recherche chinois. Cette hypothèse a fait l'objet de différentes enquêtes et, malgré les doutes, aucune preuve solide d'une fuite accidentelle ou intentionnelle n'a pu être avancée.

Début 2022, plusieurs équipes internationales ont successivement publié les résultats de leurs recherches sur l'origine du SARS-CoV2. Elles ont travaillé à partir de données épidémiologiques, de données de génomiques comparatives qui permettent de remonter l'arbre phylogénétique des cas, et à partir de prélèvements environnementaux et animaux réalisés au marché aux animaux de Wuhan (Chine) et dans ses

environs. **Les différents groupes de chercheurs confirment l'idée que la pandémie a bien pris naissance au sein du marché, dès les mois de novembre-décembre 2019.** Deux lignées du variant initial du SARS-CoV2 y ont rapidement coexisté, pour se propager ensuite hors du marché.

I-4 - TRANSMISSION DU SARS-COV2

Le SARS-CoV2 se transmet par les minuscules gouttelettes respiratoires qu'une personne infectée expulse par la bouche ou par le nez lorsqu'elle respire, tousse, éternue, parle ou chante. Ces particules peuvent entrer en contact avec les muqueuses d'une personne non infectée située à une distance de moins d'un mètre, et la contaminer. Les plus petites de ces particules peuvent rester en suspension dans l'air, **en particulier dans un espace clos mal ventilé ou bondé.** Elles constituent alors une seconde source de contamination, importante.

Enfin, les plus lourdes des gouttelettes peuvent se déposer par gravité sur les surfaces à proximité immédiate. Le virus peut persister plusieurs heures sur une surface inerte contaminée. La durée de sa persistance varie selon la nature de la surface, les conditions de température, d'humidité et de luminosité environnantes. Aussi, le contact direct avec une surface contaminée peut être un vecteur d'infection même si, en pratique, le rôle de ce mode de contamination reste limité dans la dynamique pandémique, en dehors des milieux hospitaliers.

Le virus est rarement présent dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, les urines ou les selles. En réalité, la présence du virus dans ces sécrétions concernerait essentiellement des personnes qui ont développé une forme grave de la maladie. Quoi qu'il en soit, aucun cas de transmission par ces différentes voies n'a été rapporté. Le virus n'est pas retrouvé dans le lait maternel d'une mère infectée.

Le virus pénètre dans l'organisme via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche. Une partie de sa protéine de surface (la région RBD de la protéine Spike) se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires. Une autre protéine cellulaire (TMPRSS2) permet ensuite au virus de

pénétrer dans la cellule. Une fois à l'intérieur, il utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier. De nouveaux virions se forment et vont infecter de nouvelles cellules.

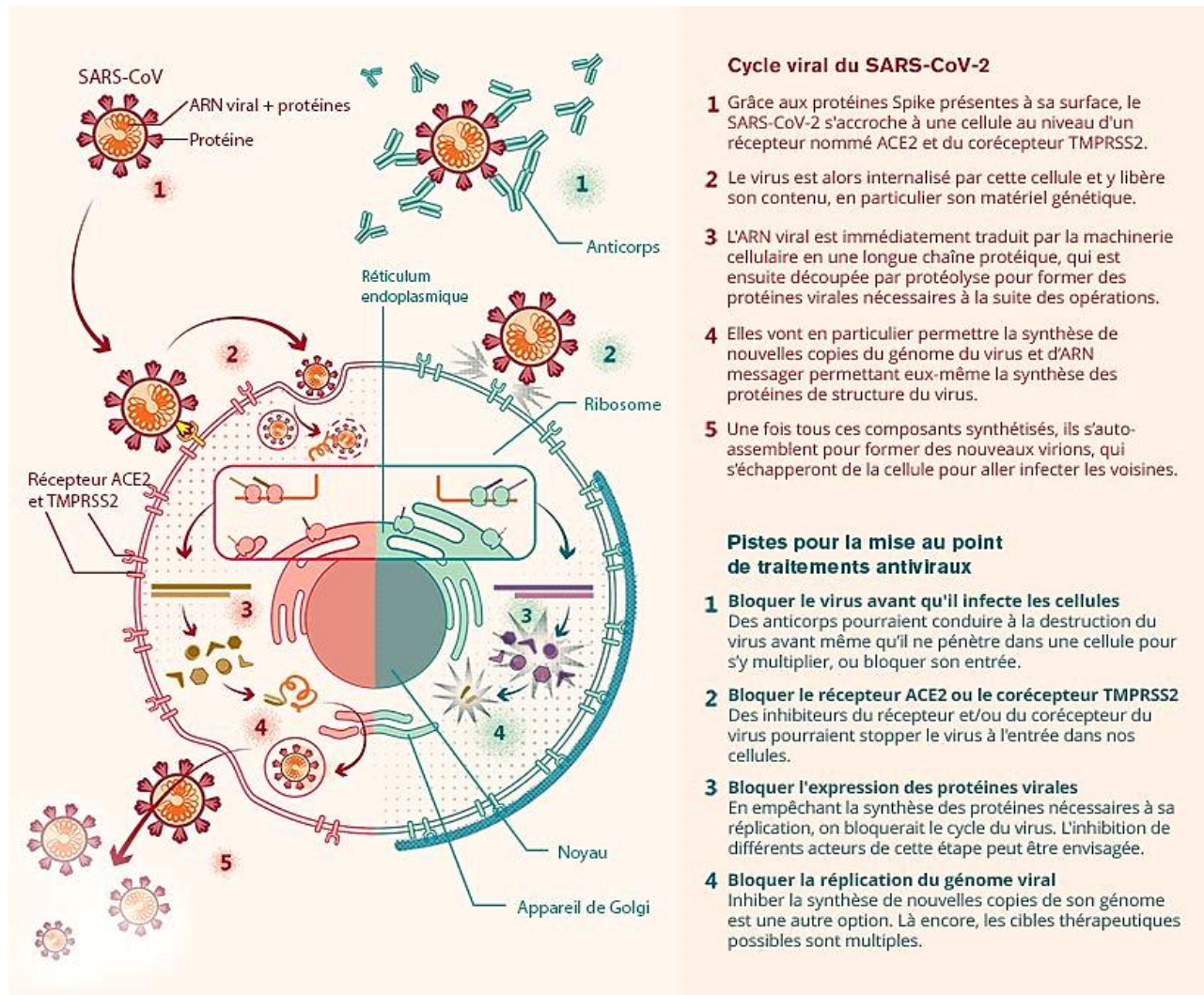


Figure 2 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude

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

Le récepteur ACE2 est présent à la surface d'autres cellules que celles du tissu respiratoire, notamment au niveau du système digestif, du cœur ou des vaisseaux sanguins... Ceci explique vraisemblablement l'existence de symptômes extrapulmonaires

. Mais le mécanisme par lequel les récepteurs ACE2 sont activés au niveau de ces organes reste à déterminer.

I -5 REACTION DE L'ORGANISME AU SARS-COV2

L'infection déclenche rapidement la production de molécules impliquées dans l'inflammation, un moyen naturel de lutte contre les infections : il s'agit de **cytokines** (IL6, IL8, IL-10...) et d'autres médiateurs (TNF-alpha). Ces molécules exercent une action antivirale locale et attirent des cellules immunitaires capables d'éliminer les cellules infectées (monocytes, macrophages, lymphocytes T).

Lors de la Covid-19, il arrive que la production des cytokines devienne anormalement élevée et engendre un **phénomène hyperinflammatoire**. Ce phénomène est lié à une réponse immunitaire incontrôlée, notamment au niveau pulmonaire. Il survient principalement lors de la deuxième semaine de symptômes. C'est le mécanisme principal des formes sévères de Covid-19. Ses conséquences peuvent imposer une admission en réanimation voire conduire au décès des patients concernés.

I-6 LES SYMPTOMES DE LA MALADIE

La façon dont se manifeste la Covid-19 est très hétérogène et une part non négligeable des personnes infectées ne développent pas de symptômes. Il est difficile d'évaluer exactement cette proportion, puisque, par définition, aucun signe clinique ne permet de les identifier. Néanmoins, la littérature internationale suggère qu'ils représentent entre 15 et 30 % des patients infectés.

Lorsqu'elle engendre des symptômes, la Covid-19 provoque d'abord des signes classiques d'infection respiratoire : **fièvre et toux**. L'infection peut aussi conduire à une atteinte pulmonaire virale et engendrer une **gêne respiratoire (dyspnée)**. D'autres symptômes peuvent accompagner ou remplacer ces symptômes, de façon moins systématique : **douleurs musculaire (myalgies), maux de tête (céphalées), maux de gorge, congestion nasale, nausées, vomissements, diarrhée...** La survenue brutale d'une **perte de goût (agueusie) ou d'odorat (anosmie)** [3] en l'absence de rhinite est aussi l'un des signes les plus discriminants pour suspecter une Covid-19. Sur le plan

dermatologique, certaines personnes développent un **érythème (rougeur)** ou une **éruption**, et plus rarement des **engelures** notamment au niveau des orteils. Des études, confortés par les données de la littérature, suggèrent que ces dernières pourraient découler du phénomène d'hyperinflammation observé dans la Covid-19.[4]

En pratique, la nature et la sévérité des différents symptômes varient en fonction des individus, et en fonction de leur âge. Ainsi, les enfants ont souvent moins de manifestations que les adultes. Les personnes âgées, quant à elles, peuvent brutalement présenter des signes atypiques de la maladie, comme des malaises, des chutes à répétition ou un état confusionnel. Dès lors, une Covid-19 peut être suspectée lorsque aucune autre cause à ces symptômes n'est identifiable.

I -7 EVOLUTION DE LA MALADIE

Chez une majorité des personnes infectées, le virus engendre **des symptômes légers ou modérés qui disparaissent après 5 à 14 jours**. Chez les autres, l'atteinte pulmonaire, à la fois liée au virus et au phénomène d'hyperinflammation, peut conduire à un manque d'oxygénation du sang et nécessiter une hospitalisation.

La proportion des cas de Covid-19 qui nécessitent une hospitalisation diffère selon le variant impliqué. Elle serait plus élevée en cas d'infection par le variant Delta, et plus faible avec Omicron. Globalement estimée à entre 0,1 et 1 %, elle dépend en outre beaucoup des caractéristiques de la personne infectée (âge, pathologies chroniques, immunodépression...). Toutefois, la population étant désormais largement vaccinée et donc protégée contre les formes graves de la maladie, il devient difficile d'établir ces chiffres avec certitude.

La plupart des cas de Covid-19 sévères se développent dans la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes, lorsqu'un syndrome hyperinflammatoire survient dans la continuité de l'infection des voies respiratoires. Celui-ci peut conduire à une insuffisance respiratoire, voire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui impose une admission en réanimation. D'autres complications potentiellement graves peuvent aussi apparaître : insuffisance rénale,

troubles du rythme cardiaque, événements thromboemboliques (formation de caillots dans la circulation sanguine), troubles neurologiques ou surinfections bactériennes.

I -8 LES PERSONNES A RISQUE DE DEVELOPPER UNE FORME GRAVE DE LA MALADIE

L'analyse des données épidémiologiques montre que l'âge (plus de 65 ans) est le principal facteur associé à un risque accru de développer une forme grave de Covid-19 après infection. Par ailleurs, en l'absence de vaccination anti-SARS-CoV2, certaines pathologies ou conditions exposent à un risque accru de forme grave. Il s'agit principalement de :

- diabète (de type 1 et de type 2)
- obésité (IMC supérieure à 30 kg/m²), avec un risque qui augmente avec la valeur de l'indice de masse corporelle
- cancers, en particulier lorsqu'ils sont récents et/ou en progression et/ou en cours de traitement par chimiothérapie, avec un risque encore supérieur en cas de cancer hématologique
- maladies respiratoires (BPCO et insuffisance respiratoire)
- maladies cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral...)
- maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose
- troubles psychiatriques et démence.
- immunodépression (liée à un médicament, à une transplantation d'organe, à un cancer, au VIH...)
- insuffisance rénale chronique (notamment dialyse au long cours)
- syndrome drépanocytaire majeur
- le troisième trimestre de grossesse (voir plus loin)

Il est important de noter que la vaccination contre le SARS-CoV2 a permis de réduire drastiquement le risque de développer une forme grave de Covid-19, dans toute la population et notamment dans ces groupes à risque. Aujourd'hui, ceux qui sont encore exposés à un risque significatif de Covid-19 sévère sont ceux qui, concernés par une des situations listées ci-dessus, n'ont pas reçu de schéma vaccinal complet,

présentent des contre-indications vaccinales ou ne répondent pas à la vaccination. Les personnes non répondeuses à la vaccination sont généralement des patients traités pour un cancer, greffés (cellules souches ou organe solide), ou immunodéprimées.

I-9 COVID-19 ET ENFANTS

Une minorité des cas de Covid-19 diagnostiqués touche des enfants. Ainsi, en 2020–2021, les moins de 18 ans représentaient selon les périodes de l'année entre 9 et 24 % des personnes testées positives pour le SARS-CoV2 en France.

Les enfants en bonne santé développent **plus souvent une infection asymptomatique que les adultes**, sans doute parce que ces deux populations ont des différences sur le plan du fonctionnement et de la maturité de l'immunité. Ainsi, entre 54 et 73 % des moins de 18 ans testés positifs n'ont aucun symptôme après infection.

Les autres développent généralement des formes modérées de la maladie, avec parfois des signes plus atypiques comme des troubles digestifs isolés. **Les formes graves sont rares et leur pronostic est meilleur que lorsqu'elles surviennent chez les adultes**. Comme chez ces derniers, elles surviennent plus fréquemment en cas de maladies préexistantes : les enfants qui ont une maladie respiratoire chronique (asthme sévère), une cardiopathie congénitale, une maladie neurologique (épilepsie) ou un cancer ont un risque d'admission en réanimation lié à la Covid-19 trois fois plus élevé que les autres enfants.

Durant l'évolution de la Covid-19, certains enfants peuvent développer un syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (**PIMS-TS**). Il s'agit de formes compliquées de la maladie avec une hyperinflammation, au cours desquelles l'état général de l'enfant est dégradé et le risque de complications cardiaques ou respiratoires élevé. Cependant, la fréquence de ces cas est faible et le risque de décès associé est inférieur à 2 %.

Enfin, les études montrent que **les moins de 18 ans peuvent présenter un Covid long**, même s'il reste encore difficile d'estimer précisément la fréquence du phénomène.

I-10 COVID-19 ET FEMMES ENCEINTES

Les femmes enceintes ne semblent pas avoir de surrisque de contamination par le SARS-CoV2. En revanche, comme c'est le cas pour d'autres infections respiratoires aiguës, elles ont **une probabilité supérieure de forme grave de la maladie, notamment au cours du troisième trimestre de grossesse**, de surcroît si elles présentent d'autres facteurs de risque associés. Ce phénomène s'expliquerait par les bouleversements physiologiques associés à la grossesse. Compte-tenu de ce risque, et au vu de son excellent profil de tolérance, la vaccination est particulièrement recommandée chez les femmes enceintes.

Pour autant, la grande majorité des femmes enceintes présentent des symptômes habituels et non sévères de l'infection à SARS-CoV2, à savoir de la fièvre, une toux et/ou une dyspnée, le plus souvent avec une évolution clinique normale.

Concernant l'enfant à naître, les données épidémiologiques confirment qu'il existe un surrisque de prématurité, de retards de croissance intra-utérins et de décès néonataux lorsque les femmes enceintes développent la Covid-19 au cours du troisième trimestre de grossesse. De très rares cas de transmission in utero ont été rapportés au cours de la grossesse et aucune conséquence clinique n'a été rapportée. L'évolution de la maladie chez le nouveau-né est sans gravité dans la grande majorité des cas.

I - 11 IMMUNITE ET COVID19

L'infection par le SARS-CoV2 induit une réponse immunitaire. Cependant, les deux années d'histoire de la pandémie ont permis d'observer que l'immunité naturelle ne permet pas d'être protégé totalement ou durablement contre ce virus : **les cas de réinfection sont nombreux**. Ce phénomène n'est pas spécifique du SARS-CoV2. Il est fréquemment observé avec d'autres virus respiratoires. Il s'explique par le fait que nos anticorps sont majoritairement présents dans la circulation sanguine, alors que la porte d'entrée du virus est localisée dans notre nez, peu irrigué et donc peu accessible aux anticorps protecteurs produits lors d'une précédente infection ou par la vaccination. De plus, des mutations peuvent aussi aider le virus à échapper aux anticorps déjà présents, au moins partiellement.

La réponse immunitaire développée face à une infection par le SARS-CoV2 repose à la fois sur l'immunité innée – immédiate et non spécifique de l'agent pathogène – et sur l'immunité adaptative, qui apparaît quelques jours après l'infection. Cette dernière engage à la fois une réponse cellulaire (médiée par des lymphocytes cytotoxiques anti-SARS-CoV2) et une réponse dite « humorale », qui passe par la production d'anticorps (immunoglobulines ou Ig). Ces derniers sont principalement dirigés contre la protéine Spike qui permet au virus de pénétrer dans les cellules humaines. Cependant, il existe aussi des anticorps ciblant d'autres éléments du virus, comme la protéine de nucléocapside.

Tous ces anticorps ne sont pas forcément neutralisants, c'est-à-dire capables de bloquer le virus pour empêcher le développement de la maladie. Ils sont produits par l'organisme après la première semaine qui suit l'infection. Leur quantité est maximale entre la 2^e et la 3^e semaine post-infection. Schématiquement, il semble que le taux d'anticorps produits est d'autant plus élevé qu'un individu a fait une forme grave de la maladie, sauf en cas d'immunodépression. Toutefois, une partie de la population ne développent pas d'anticorps en réponse à l'infection. Par la suite, le taux d'anticorps semble décroître avec le temps. Il n'est pas possible de préciser combien de temps leur présence persiste étant donné l'importante hétérogénéité des réponses immunitaires d'un patient à l'autre. Pour autant, les patients infectés conservent généralement une mémoire immunitaire stable pendant plusieurs mois. Celle-ci qui repose sur des lymphocytes B mémoires. Ces cellules permettent de relancer la production d'anticorps en cas de nouveau contact avec le virus.

Les vaccins permettent quant à eux d'induire une réponse immunitaire neutralisante contre la protéine Spike, protégeant ainsi avec une très grande efficacité des formes sévères de la maladie et donc de l'hospitalisation, du passage en réanimation et d'un décès lié à la Covid-19. Leur efficacité dépend du variant responsable de l'infection. Elle est moins importante contre le variant Omicron, très transmissible, mais reste bénéfique.

I -12 LES TESTS DIAGNOSTIQUES

Il existe trois grands types de tests : les tests virologiques et les tests antigéniques, qui recherchent la présence du virus dans l'organisme à un instant donné, et les tests sérologiques, qui détectent les anticorps produits par l'organisme suite à l'infection par le SARS-CoV2. 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.

Il est important de préciser que tous ces tests ne sont pas parfaits et notamment qu'ils peuvent être négatifs alors que la personne est infectée par le SARS-CoV2. Ainsi, en cas de symptômes respiratoires et même si le test est négatif il est nécessaire de respecter les mesures d'hygiène : port du masque, lavage des mains, réduction des contacts sociaux.

I -12-1 LES TESTS VIROLOGIQUES

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

Il existe deux types de tests virologiques :

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

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

En moyenne, le virus est détectable dans les prélèvements nasopharyngés 2 ou 3 jours avant l'apparition des symptômes et 7 à 10 jours après environ. Par ailleurs, certaines personnes conservent des traces de matériel génétique du virus au niveau de l'épithélium respiratoire une fois la maladie terminée. Il est donc possible qu'un test soit positif plusieurs semaines après la fin des symptômes, alors que l'individu n'est plus contagieux. Il n'est donc absolument pas recommandé de faire un test PCR afin de savoir s'il faut lever l'isolement.

I -12-2 LES TESTS ANTIGENIQUES

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

Le principal avantage de ces tests est d'être plus simple et rapide à conduire que les tests virologiques de référence (RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé). Ils sont cependant moins sensibles, notamment à plus de 4 jours après l'infection, et une confirmation du résultat par RT-PCR peut être nécessaire.

En pratique, les personnes – vaccinées ou non – qui ont des symptômes évocateurs de la Covid-19 ou qui se révèlent être cas contacts doivent réaliser un test RT-PCR en laboratoire de biologie médicale ou, à défaut, un test antigénique chez le pharmacien, en laboratoire de biologie médicale ou en cabinet libéral.

I -12-3 LES TESTS SEROLOGIQUES

Ils détectent des **anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV2**, à partir d'un échantillon de sang. Ces tests sont réalisés en laboratoire. Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont disponibles en pharmacie de ville : ils reposent sur le même principe, sont plus faciles à réaliser, mais moins sensibles. Leur résultat nécessite une confirmation par un test sérologique en laboratoire.

Lorsqu'un test sérologique est positif chez une personne non vaccinée, la présence d'anticorps indique qu'elle a été infectée par le SARS-CoV2, mais cela **ne permet pas de savoir si elle est contagieuse, ni si les anticorps détectés lui confèrent une immunité contre une nouvelle infection.**

I -13 - PREVENTION ET TRAITEMENT CONTRE LA COVID19

I -13-1 QUELLES SONT LES MESURES ACTUELLES DE PREVENTION DE L'INFECTION ?

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

- aérer les espaces fermés
- porter un masque, de préférence un masque chirurgical ou FFP2 (éviter les masques en tissu, moins efficaces)
- respecter des distances physiques d'au moins 1 ou 2 mètres avec un tiers
- se couvrir systématiquement le nez et la bouche quand on tousse ou éternue
- se moucher dans un mouchoir à usage unique et le jeter immédiatement
- éviter de se toucher le visage, en particulier le nez, la bouche et les yeux
- se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon, ou réaliser une friction avec un produit hydro-alcoolique
- s'isoler en cas de symptômes
- se faire vacciner et suivre les recommandations concernant les rappels

Chacune de ces mesures a ses limites, et c'est donc en les conjuguant qu'on réduit au minimum le risque de propagation du virus. La preuve de leur utilité découle essentiellement des enseignements tirés de données observationnelles recueillies lors de précédentes épidémies. Cependant, une analyse [5] a compilé les données de plus de 200 études menées dans 16 pays et 6 continents depuis le début de l'épidémie de Covid-19 : elle confirme que la transmission du virus diminue lorsque la distance physique entre les personnes est supérieure à 1 mètre et qu'au-delà, le risque d'infection continue à diminuer avec l'augmentation de la distance. Le masque diminue également fortement le risque de contamination. La même étude montre que, dans une moindre mesure, une protection oculaire peut également réduire le risque.

I -13-2 QUELS SONT LES VACCINS PREVENTIFS AUJOURD'HUI DISPONIBLES ?

La recherche clinique a été particulièrement active dans ce domaine : elle a permis de développer plusieurs vaccins, reposant sur différentes approches, qui ont pu être mis

sur le marché en moins d'un an. Parmi les différents vaccins mis au point, certains utilisent des approches classiques (virus inactivés, protéines du virus...), mais d'autres s'appuient sur des techniques innovantes, comme l'administration de virus anodins génétiquement modifiés pour exprimer des gènes spécifiques du SARS-CoV2, ou encore celle d'ARN messenger du virus. Aujourd'hui, 5 vaccins sont autorisés en France :

- **Deux vaccins à ARN messenger**, des laboratoires Pfizer/Biontech et Moderna. Il s'agit de molécules d'ARN messenger qui codent pour la protéine Spike du SARS-CoV2, conditionnées dans des capsules lipidiques. Injectés dans notre organisme, ces vaccins conduisent à la production de protéines virales par nos propres cellules. Ces protéines ne nous rendent pas malades, mais elles permettent à notre système immunitaire d'apprendre à reconnaître et détruire le virus. [Pour en savoir plus sur les vaccins à ARN messenger](#)^[6]

- **Deux vaccins à vecteur viral**, des laboratoires Oxford AstraZeneca et Johnson & Johnson Janssen. Il s'agit d'adénovirus génétiquement modifiés pour limiter leur réplication dans notre organisme et pour exprimer la protéine Spike du SARS-CoV2.

- **Un vaccin protéique recombinant avec adjuvant**, du laboratoire Novavax : il utilise une protéine recombinante Spike, qui permet à l'organisme de constituer directement des anticorps sans passer par l'injection d'ARN messenger prévue par les premiers vaccins. Cette approche est déjà été utilisée contre d'autres pathogènes comme la coqueluche ou l'hépatite B.

Un schéma vaccinal complet nécessite l'injection de **deux doses, espacées de 4 à 12 semaines selon le vaccin utilisé**. Les résultats des essais cliniques menés avec ces différents vaccins suggèrent que la vaccination a une bonne efficacité 6 mois après la seconde dose. Les données jusqu'à présent disponibles confirment que ces vaccins sont sûrs et efficaces pour prévenir la maladie, voire très efficaces pour prévenir les formes graves, les hospitalisations et les décès liés à la maladie, quel que soit le variant considéré. Toutefois, l'ampleur du bénéfice vaccinal peut être différente d'un variant à

l'autre. Chez les personnes vaccinées qui sont malgré tout infectées, la vaccination est associée à une diminution plus rapide de la charge virale.

La protection conférée par le vaccin diminue progressivement au fil du temps. C'est la raison pour laquelle **un rappel de vaccination est préconisé dans les 4 à 6 mois suivant la fin du schéma vaccinal initial**, notamment pour les personnes à risque de forme grave. Cette troisième dose est utile pour renforcer la réponse immunitaire et accroître sa durabilité dans le temps.

Selon le suivi des données de sécurité, **les effets indésirables graves rapportés suite à la vaccination sont très rares comparativement aux bénéfices apportés**. Après des milliards de doses utilisées, le profil de sécurité des vaccins à ARN messager en font des vaccins particulièrement sûrs et bien tolérés.

I -14- COMMENT LES MALADES SONT-ILS SOIGNES A CE JOUR ?

Bien qu'il n'y ait pas de traitement recommandé chez les patients atteints de formes bénignes ou modérées de Covid-19, il existe désormais **plusieurs options thérapeutiques pour les patients infectés qui ont développé une forme sévère de la maladie ou qui sont susceptibles d'en développer une**. Depuis le début de l'épidémie, l'évolution des protocoles de prise en charge des complications a permis d'améliorer le pronostic de la maladie et de réduire la durée d'hospitalisation et la fréquence des décès qui lui sont associés.

En cas de symptômes associés à un test positif, il est conseillé de consulter un médecin. Il prescrira un traitement adapté aux manifestations de la maladie et informera sur les signes d'aggravation qui doivent amener à consulter de nouveau en urgence.

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. En présence de contre-indication à ce traitement, des anticorps monoclonaux ciblant la protéine virale Spike (**tixagevimab / cilgavimab**) peuvent être prescrits lors de la phase précoce de l'infection.

Certaines complications nécessitent un suivi plus étroit, un traitement spécifique, voire une hospitalisation : fréquence respiratoire accrue, hypotension artérielle, confusion, déshydratation, altération brutale de l'état général... À l'hôpital, une **oxygénothérapie** adaptée aux besoins et une **prévention des thromboses veineuses** par administration d'un anticoagulant sont mises en place, en complément des traitements symptomatiques. Par ailleurs un traitement par **corticoïdes** est systématiquement mis en route pour limiter le risque de mortalité associé à la Covid-19. Chez les patients qui présentent des marqueurs inflammatoires élevés et des formes très sévères de la maladie, des **traitements anti-inflammatoire ciblés** (anti-IL6 type tocilizumab, sarilumab...) peuvent être prescrits en addition aux corticoïdes.

En cas d'aggravation, les soins apportés pallient les défaillances présentées par le patient, qu'elles soient respiratoires (intubation, respirateur...), cardiovasculaires (médicaments anti-arythmiques, anticoagulants...) ou encore rénales (dialyse...).

I -15 QUELLES SONT LES PISTES DE TRAITEMENT EN DEVELOPPEMENT ?

Le pronostic de la Covid-19 s'est largement amélioré depuis le début de la pandémie en mars 2020, grâce aux efforts conjoints de la recherche fondamentale et clinique. Les risques encourus par les personnes susceptibles de développer une forme sévère ainsi que l'émergence de variants imposent toutefois de poursuivre la recherche dans les domaines diagnostiques, vaccinaux et thérapeutiques. Le but reste de pouvoir mieux soigner et être prêts à répondre à des formes émergentes de la maladie qui seraient plus sévères ou échapperaient aux réponses actuellement disponibles. Plusieurs pistes sont envisagées :

I -15-1 LES ANTIVIRAUX : NOUVELLE GENERATION

Le développement de médicaments antiviraux visant à inhiber l'entrée ou la réplication du SARS-CoV2 dans les cellules humaines fait l'objet de recherche clinique depuis le début de la pandémie. Un grand nombre d'agents qui ont des propriétés antivirales ont déjà ou sont actuellement évalués. Si certains semblent pouvoir améliorer le pronostic des patients infectés (notamment des anticorps monoclonaux), des études

complémentaires sont encore nécessaires pour qu'ils soient préconisés en vie réelle dans la prise en charge de la Covid-19. En pratique, ces molécules sont aujourd'hui proposées au cas par cas à des patients hospitalisés, dans le cadre d'essais cliniques. Selon des données préliminaires, d'autres molécules expérimentales, comme la plitidepsine ou des nano-anticorps, capables de bloquer l'interaction du virus avec les cellules hôtes, pourraient limiter la réplication du virus dans l'organisme. Des études complémentaires doivent être conduites pour confirmer leur intérêt.

Parallèlement, des ARN interférents (ARNi) sont aussi développés pour bloquer la synthèse de protéines virales essentielles à la survie et à la réplication du SARS-CoV2 ou cibler des facteurs de l'hôte impliqués dans l'entrée et le trafic intracellulaire lié au virus.

I -15-2 DES NOUVELLES VOIES D'IMMUNOMODULATION

Le développement d'immunomodulateurs se poursuit pour être en mesure de contrôler les dérégulations de la réponse immunitaire responsables des principales complications associées à la Covid-19. L'utilisation de traitements inhalés (corticoïdes, interféron bêta), administrés lors des phases précoces pré- ou paucisymptomatiques de la maladie, est à l'étude pour réduire le risque d'évolution défavorable. Plusieurs classes thérapeutiques immunomodulatrices comme les anti-JAK (baricitinib, ruxolitinib, éculizumab), des anti-IL1 (anakinra), des anti-C5aR (avdoralimab) ou des anti-BTR (acalabrutinib) sont quant à elles évaluées dans les formes plus symptomatiques de Covid-19, afin de prévenir les complications hyperinflammatoires dérégulées. Des approches visant à filtrer les cytokines circulantes pour réduire l'hyperinflammation font aussi l'objet d'une étude pilote.

I -15-3 L'IMMUNOTHERAPIE : DES PISTES COMPLEMENTAIRES AUX APPROCHES VACCINALES

La mise au point d'immunothérapies à visée thérapeutique ou préventive constitue évidemment un pan important de la recherche, pour offrir une protection individuelle et collective vis-à-vis du virus.

De nouveaux anticorps monoclonaux spécifiques au SARS-CoV2 sont en développement clinique et pourraient être prochainement compléter l'arsenal thérapeutique antiviral en prophylaxie pré- et post-exposition. Les anticorps monoclonaux doivent être adaptés à chaque nouveau variant et le paysage de l'immunothérapie varie donc très rapidement au cours du temps.

Le recours au plasma de convalescents pourrait être efficace parmi un sous-groupe de patients qui présentent un déficit immunitaire humoral. Il n'est aujourd'hui accessible qu'au cas par cas, sur décision collégiale en attendant des données plus solides.

Enfin, des molécules thérapeutiques de nouvelle génération dites « mimétiques d'anticorps » sont en développement : les DARPins. Il s'agit de protéines artificielles qui ont une taille inférieure aux anticorps et peuvent être synthétisées de façon à avoir plusieurs points d'affinité avec la structure du virus, leur conférant une efficacité conservée même en cas de variant. L'ensovibep est la première molécule DARPIn qui fait l'objet d'études cliniques.

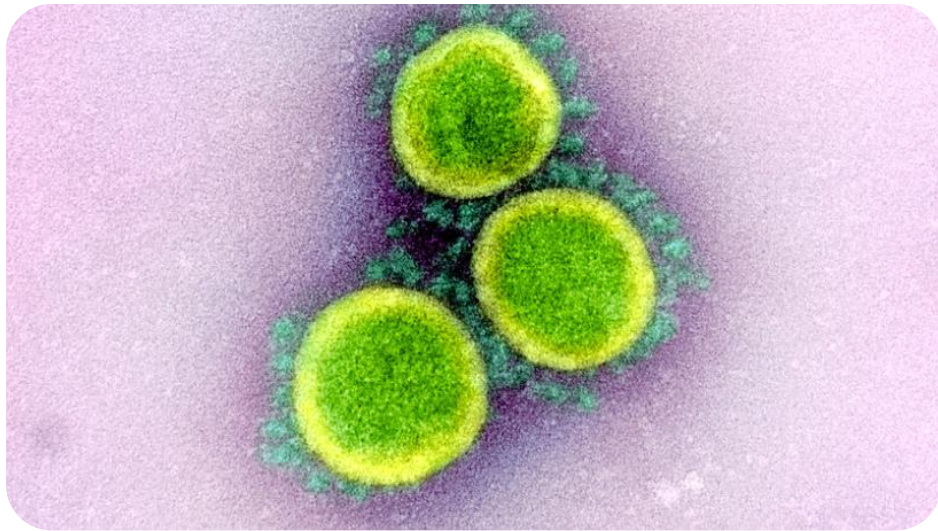


Figure : 3 Micrographie électronique à transmission de particules du virus SARS-CoV2, isolées d'un patient. Image capturée et colorée au centre de recherche intégré (IRF) du NIAID à Fort Detrick, Maryland.

II- VARIANTS DU SRAS-COV-2

II-1 VARIANT PREOCCUPANT

Un variant du SRAS-CoV-2 est un variant préoccupant si, par le biais d'une évaluation comparative, il a été démontré qu'il est associé à un ou plusieurs des éléments suivants :

- Une virulence accrue ou un changement néfaste de la présentation clinique de la maladie
- Une diminution de l'efficacité des méthodes de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles ou des mesures de santé publique en vigueur
- Une incidence importante sur la capacité de prestation de soins dans le système de santé.

Est par ailleurs considéré comme un variant préoccupant par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS);

Est par ailleurs considéré comme un variant préoccupant par le groupe fédéral de surveillance des variants du SRAS-CoV-2.

Lorsqu'un variant est déterminé comme un variant préoccupant, les mesures peuvent inclure les suivantes :

- Notifier le variant à l'OMS en vertu du Règlement sanitaire international.
- Effectuer une surveillance génomique et de cas renforcée.
- Soumettre les séquences génomiques complètes et les données contextuelles connexes aux dépôts publics de séquences (par exemple, GISAID, INSDC, NCBI, VirusSeq Data Portal).
- Réaliser des enquêtes épidémiologiques comprenant une désagrégation appropriée en fonction de l'âge, du sexe, du genre, de la race ou de l'ethnicité, de l'identité autochtone, du statut socio-économique et de la géographie ou du lieu de résidence, selon les données existantes, afin d'améliorer la compréhension des effets potentiels du variant préoccupant sur la propagation et la gravité de la COVID-19,

l'efficacité des vaccins et des mesures de santé publique ou d'autres caractéristiques pertinentes.

- Effectuer des enquêtes en laboratoire pour évaluer l'effet du variant préoccupant sur les méthodes de diagnostic, les réponses immunitaires, la neutralisation par les anticorps ou d'autres caractéristiques pertinentes.

- **Variants d'intérêt au Canada à l'heure actuelle**

Étiquette de l'OMS	Lignée Pango	Date de désignation
Omicron	XBB.1.5	9 août 2023
Omicron	EG.5	11 août 2023

Englobe toutes les lignées descendantes, à moins de désignation contraire.

II-2 VARIANT D'INTERET

En général, les variants d'intérêt ont le potentiel de remplacer la lignée dominante actuellement en circulation, mais leur incidence sur les résultats au niveau de la population est inconnue ou ne devrait pas être significativement différente de celle des lignées actuelles.

Un variant du SRAS-CoV-2 est un variant d'intérêt s'il :

possède un génome présentant des mutations associées à des modifications de l'épidémiologie, de l'antigénicité ou de la virulence, ou des modifications susceptibles d'avoir un effet négatif sur les diagnostics, les vaccins, les traitements ou les mesures de santé publique disponibles;

et

est connu pour avoir un avantage de croissance par rapport aux lignées actuellement en circulation, mais l'incidence sur la population est inconnue ou devrait être semblable aux lignées actuellement en circulation au Canada ou au niveau international;

ou

est par ailleurs considéré comme un variant d'intérêt par l'OMS;

ou

est par ailleurs considéré comme un variant d'intérêt par le groupe fédéral de surveillance des variants du SRAS-CoV-2.

Lorsqu'un variant est déterminé comme un variant d'intérêt, les mesures peuvent inclure les suivantes :

- Effectuer une surveillance génomique et de cas renforcée.
- Soumettre les séquences génomiques complètes et les données contextuelles qui les accompagnent aux dépôts publics de séquences (par exemple, GISAID, INSDC, NCBI, VirusSeq Data Portal).
- Réaliser des investigations épidémiologiques comprenant une désagrégation appropriée en fonction de l'âge, du sexe, du genre, de la race ou de l'ethnicité, de l'identité autochtone, du statut socio-économique et de la géographie ou du lieu de résidence, selon les données existantes, afin d'améliorer la compréhension des effets potentiels du variant d'intérêt sur la propagation et la gravité de la COVID-19, l'efficacité des mesures de santé publique ou d'autres caractéristiques pertinentes.
- Effectuer des enquêtes en laboratoire pour évaluer l'effet du variant d'intérêt sur les méthodes de diagnostic, les réponses immunitaires, la neutralisation des anticorps ou d'autres caractéristiques pertinentes.

Variants sous surveillance au Canada à l'heure actuelle

Étiquette de l'OMS	Lignée Pango	Date de désignation
Omicron	XBB.1.9.2	2 mars 2023
Omicron	XBB.1.16	16 mars 2023
Omicron	XBC [*]	30 mars 2023
Omicron	FL [*]	22 juin 2023
Omicron	EG [*] (à l'exclusion de EG.5 [*])	22 juin 2023
Omicron	FU [*]	22 juin 2023
Omicron	BA 2.86	25 août 2023

^{*} Englobe toutes les lignées descendantes, à moins de désignation contraire.

II-3 Variant sous surveillance

En général, les variants sous surveillance présentent des caractéristiques génomiques ou épidémiologiques d'intérêt, mais leur capacité à s'établir au niveau de la population canadienne est inconnue ou non prévue.

Bien que tous les variants du SRAS-CoV-2 soient sous surveillance au Canada, un variant est spécifiquement un variant sous surveillance s'il présente des changements génétiques pouvant potentiellement influencer les caractéristiques du virus ou présente des signes précoces de l'avantage de croissance par rapport à d'autres variants en circulation, mais pour lesquels les données probantes actuelles sont limitées ou peu claires, ce qui nécessite une surveillance accrue et une réévaluation en attendant de nouvelles données probantes.

Lorsqu'un variant est déterminé comme un variant sous surveillance, les mesures peuvent inclure les suivantes :

- Continuer à transmettre systématiquement les données génomiques et de surveillance des cas.
- Soumettre les séquences génomiques complètes et les données contextuelles qui les accompagnent aux dépôts publics de séquences (par exemple, GISAID, INSDC, NCBI, VirusSeq Data Portal).
- Surveiller les données épidémiologiques, y compris une désagrégation appropriée par âge, sexe, genre, race/ethnicité, identité autochtone, statut socio-économique et géographie/lieu de résidence, au fur et à mesure que les données sont disponibles, afin d'améliorer la compréhension des effets potentiels du variant sous surveillance sur la propagation et la gravité de la COVID-19, l'efficacité des vaccins et des mesures de santé publique ou d'autres caractéristiques pertinentes.
- Effectuer des enquêtes en laboratoire pour évaluer l'incidence du variant sous surveillance sur les méthodes de diagnostic, les réponses immunitaires, la neutralisation des anticorps ou d'autres caractéristiques pertinentes.

Désescalade

Le virus du SRAS-CoV-2 évolue continuellement, générant de nouvelles lignées au fil du temps. Certaines lignées peuvent devenir prévalentes, tandis que d'autres disparaîtront et ne constitueront plus une menace pour la santé publique. Par

conséquent, les lignées peuvent faire l'objet d'une escalade de variant sous surveillance à variant d'intérêt à variant préoccupant, mais elles peuvent également être soumises à une désescalade à mesure que de nouvelles lignées émergent et remplacent les lignées actuellement en circulation.

La désescalade de variant d'intérêt ou de variant sous surveillance est amorcée à la suite de l'examen interne des données probantes par le groupe fédéral de surveillance des variants du SRAS-CoV-2. La désescalade d'un variant préoccupant est envisagée lorsque l'une des conditions suivantes est satisfaite :

- La prévalence a clairement atteint son maximum et le variant préoccupant est remplacé par des lignées plus récentes.
- Il y a un déclin clair et constant des indicateurs de gravité (hospitalisations, admissions aux soins intensifs, décès).
- Le variant préoccupant a fait l'objet d'une désescalade de l'OMS ou d'une autre organisation sanitaire internationale.

Variants ayant fait l'objet d'une désescalade après l'examen du groupe fédéral de surveillance des variants du SRAS-CoV-2 [7]

Étiquette de l'OMS	Lignée Pango [*]	Date de désescalade
Alpha	B.1.1.7	18 août 2022
Bêta	B.1.351	18 août 2022
Gamma	P.1	18 août 2022
Delta	B.1.617.2	18 août 2022
Omicron	B.1.1.529	9 août 2023
Epsilon	B.1.427 B.1.429	12 novembre 2021
Zeta	P.2	9 septembre 2021
Êta	B.1.525	17 mars 2022
Thêta	P.3	9 décembre 2021
Iota	B.1.526	9 décembre 2021
Kappa	B.1.617.1	1er octobre 2021
Lambda	C.37	9 décembre 2021
Mu	B.1.621	17 février 2022
-	A.23.1	14 octobre 2021
-	B.1.1.318	27 janvier 2022
-	B.1.617.3	20 juillet 2021

^{*} Englobe toutes les lignées descendantes, à moins de désignation contraire.

III - VACCINS ANTI-COVID-19

III-1- L'IMPORTANCE DE LA VACCINATION

Sans les vaccins, nous sommes exposés à de sérieux risques de maladies et d'incapacités dues à des infections comme la rougeole, la méningite, la pneumonie, le tétanos ou la poliomyélite. Nombre de ces maladies sont potentiellement mortelles. Selon les estimations de l'OMS, les vaccins réalisés dans l'enfance permettent à eux seuls de sauver plus de 4 millions de vies par an.

Bien que certaines maladies soient devenues rares, leurs agents continuent de circuler dans certaines ou toutes les régions du monde. À l'heure actuelle, les maladies infectieuses peuvent facilement traverser les frontières et infecter toute personne qui n'est pas protégée.

entourage. Comme on ne peut pas vacciner certaines personnes, les très jeunes nourrissons, ceux qui sont gravement malades ou ceux qui ont certaines allergies par exemple, elles dépendent de la vaccination des autres pour être protégées des maladies à prévention vaccinale.[8]

III-2- DEFINITION DE VACCINE

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

Les vaccins pour usage humain peuvent être constitués par :

- des microorganismes entiers (bactéries, virus ou parasites), inactivés par des moyens physiques ou chimiques qui maintiennent des propriétés immunogènes adéquates ;

- des microorganismes vivants entiers naturellement a virulents ou qui ont été traités afin d'atténuer leur virulence tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates ;

- des antigènes extraits des microorganismes ou sécrétés par des microorganismes ou préparés par génie génétique ou synthèse chimique.

Les antigènes peuvent être utilisés dans leur état d'origine où ils peuvent être détoxifiés par des moyens physiques ou chimiques et peuvent être sous forme d'agrégats, de conjugats ou de polymères afin d'augmenter leur pouvoir immunogène. Les vaccins peuvent contenir un adjuvant. Si l'antigène est adsorbé sur un adjuvant minéral, le vaccin est appelé vaccin adsorbé. »

III-3-COMPOSITION DES VACCINS

Tous les composants jouent un rôle important pour garantir l'innocuité et l'efficacité du vaccin. On y trouve:

- L'antigène. Il s'agit d'une forme inactivée ou affaiblie d'un germe, virus ou bactérie, qui apprend à l'organisme à le reconnaître et à combattre la maladie s'il est en présence de ce germe à un stade ultérieur.

- Les adjuvants, qui aident à renforcer la réponse immunitaire. En d'autres termes, ils aident les vaccins à mieux agir.

- Les conservateurs, qui aident à maintenir l'efficacité du vaccin.

- Les stabilisateurs, qui protègent le vaccin pendant le stockage et le transport.

Les composants des vaccins peuvent paraître étranges lorsqu'on les voit énumérés sur une étiquette. Pourtant, beaucoup d'entre eux sont présents naturellement dans l'organisme, dans l'environnement et dans les aliments que nous consommons. Tous, ainsi que les vaccins eux-mêmes, sont soigneusement testés et contrôlés pour garantir leur innocuité.

III-4-LES VACCINS ET LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, les vaccins peuvent avoir des effets secondaires bénins comme un peu de fièvre, une douleur ou une rougeur au point d'injection. Ces réactions disparaissent d'elles-mêmes en quelques jours.

Les effets secondaires sévères et durables sont extrêmement rares. On surveille continuellement l'innocuité des vaccins pour détecter des événements indésirables rares.[9]

III-5- LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS

III-5-1- LES VACCINS VIVANTS ATTENUES

Les vaccins vivants atténués sont constitués d'agents qui ont conservé leur pouvoir infectieux mais qui ont été atténués par culture pour le moment, et par modification génétique dans le futur. Ils se multiplient dans l'organisme du vacciné et c'est l'antigène constitué par la masse de bactéries ou de virus produite qui induit l'immunité. Ils doivent présenter un compromis entre la capacité à se multiplier, importante pour leur efficacité, et l'absence de pouvoir pathogène, essentielle pour la sécurité.

Les vaccins entrant dans cette catégorie sont le Bacille de Calmette et Guérin (BCG), le vaccin antipolimyélitique Sabin oral, le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR), le vaccin contre la varicelle et celui contre la fièvre jaune. 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. Une seule injection suffit en général, mais pour un patient répondant mal, des revaccinations peuvent être nécessaires.

Ces vaccins sont essentiellement utilisés lorsque le pathogène responsable de la maladie, essentiellement des virus, est difficile à cultiver ou à purifier. Ils restent le meilleur mode de vaccination. Mais si on ne peut atténuer le germe, on procède de façon différente.

En général, pour obtenir un vaccin vivant atténué, on utilise directement le pathogène concerné que l'on cherche à adapter ou à modifier à l'aide de différentes techniques, telles que les passages successifs sur un organisme différent de l'organisme naturellement atteint ou la culture sur des cellules provenant d'un organisme différent. On peut également obtenir l'atténuation des germes à partir d'une souche

pleinement virulente par traitement ménagé (rayons UV, chauffage), ce type de traitement étant réservé aux vaccins vétérinaires .

III-5-2-LES VACCINS TUES OU INACTIVES

Les vaccins tués sont constitués de virus ou de bactéries cultivés en masse et inactivés par des traitements appropriés (formol, β -propiolactone, phénol, chaleur, rayons UV). Almroth Wright devait démontrer en 1897 que c'est la quantité d'antigènes injectés qui induit l'immunité et qu'on obtenait ainsi la production d'anticorps et une résistance de l'organisme à l'infection.

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

Les vaccins inactivés ont l'avantage d'éliminer tout risque lié au caractère infectieux. Ces préparations sont inertes et ne peuvent provoquer que de faibles réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité, ou encore une réaction fébrile temporaire. C'est la raison pour laquelle tous les vaccins inactivés peuvent être utilisés chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées.

Pour être efficaces, les vaccins à germes tués nécessitent donc d'être associés à un adjuvant ayant pour but de retenir les antigènes suffisamment longtemps au site d'injection et de fournir des signaux de différenciation et d'activation aux monocytes et aux cellules dendritiques. L'attraction des cellules inflammatoires et leur activation par la combinaison antigène adjuvant sont responsables de la rougeur, la chaleur et la sensibilité parfois observées au site d'injection.

III-5-3- LES SOUS-UNITES VACCINALES

III-5-3-1-LES ANATOXINES

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

méthode de préparation est choisie de façon à transformer de manière irréversible la toxine en anatoxine. Les anatoxines sont purifiées. La purification est effectuée avant et/ou après détoxification. Les vaccins anatoxiniques peuvent être adsorbés » .

Deux pathologies, dont les symptômes sont engendrés par la production de toxines, peuvent être prévenues par vaccination : il s'agit de la diphtérie et du tétanos. La méthode de préparation est identique à celle mise au point par Ramon en 1924 : l'anatoxine est préparée à partir d'une production de toxine purifiée. Pour cela on utilise des cultures de semences d'une souche de bactérie fortement toxigène. Les cultures sont recueillies en fin de croissance à partir d'un milieu de culture approprié exempt de substances reconnues comme ayant provoqué des réactions toxiques, allergiques ou autres. La toxine est purifiée puis détoxifiée par le formaldéhyde et la chaleur à 39°C pendant 28 à 31 jours. Puis elle est préparée par adsorption de l'anatoxine sur du phosphate d'aluminium hydraté, de l'hydroxyde d'aluminium ou du phosphate de Calcium dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%. Les conservateurs phénoliques ne sont pas conseillés car altèrent l'activité antigénique de l'anatoxine.

III-5-3-2-LES VACCINS POLYSACCHARIDIQUES

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

Les vaccins polysaccharidiques non conjugués Les bactéries, en s'encapsulant dans des polysaccharides, tirent avantage du fait que la réponse immune à ces antigènes ne mature que très lentement chez les mammifères.

Ces antigènes ne sont donc pas capables d'impliquer les LT dans la réponse immune, et cela pose problème chez les nourrissons car leur système immunitaire est immature et ne peut donc pas effectuer de réaction thymo-indépendantes. De telles bactéries posent des problèmes pathologiques pour cette population.

- Le polysaccharide constitue, avec le lipopolysaccharide et les protéines, le principal immunogène et antigène bactérien. Les polysaccharides capsulaires sont très

bien supportés comme vaccins par l'organisme en raison de leur grande innocuité. La plupart sont chimiquement très stables et donc relativement faciles à purifier. Une réponse immunitaire est obtenue après une seule injection sous-cutanée ou intramusculaire. Malheureusement les anticorps ne vont pas persister longtemps : ils décroissent en général en quelques mois, ce qui entraîne une production limitée dans le temps. D'autre part le caractère répétitif des épitopes des polysaccharides en fait des immunogènes T-indépendants. Ils peuvent stimuler directement les LB et persistent à leur surface des cellules B spécifiques de l'antigène stimulant la production d'anticorps IgM et non IgG. Cela se traduit par l'absence de réponse mémoire. Il y a aussi absence de réponse immune à ces immunogènes chez l'enfant de moins de deux ans par immaturité thymique. Le Pneumo 23® est un exemple de vaccin polysaccharidique non conjugué.

Les vaccins polysaccharidiques conjugués Avant l'âge de 18-24 mois, seuls les antigènes protéiques sont capables de déclencher une réponse immunitaire durable car ils ont la propriété de stimuler les LT et de les faire participer à l'activation des lymphocytes B pour une production d'anticorps. Le couplage par une liaison covalente du polysaccharide à une protéine transforme le polysaccharide en immunogène T-dépendant capable de provoquer une réponse anticorps dès la première immunisation ainsi qu'un effet rappel lors d'une immunisation ultérieure. Ces vaccins sont donc aussi bien adaptés aux adultes qu'aux enfants en bas âge. Le vaccin antihaemophilus influenza b est un exemple de vaccin polysaccharidique conjugué . Les vaccins associés Pour faciliter les programmes de vaccination, il sembla judicieux d'essayer de mélanger plusieurs vaccins pour immuniser en une seule fois contre plusieurs maladies. Il y a des limites quant au nombre de valences utilisables en même temps, car il peut apparaître des interférences. C'est Gaston Ramon et Christian Zoeller qui en firent les premiers l'application dès 1926. Leurs travaux ont montré que l'association ne diminuait non seulement pas la valeur antigénique de chacun des vaccins, mais que le plus souvent elle la renforçait de sorte que l'immunité finalement obtenue pour chacun des antigènes était supérieure à ce qu'elle aurait été après les mêmes doses injectées isolément.[10]

III-5-4-VACCINS DE NOUVELLES TECHNOLOGIES

La vaccination représente une des avancées majeures dans le domaine de la santé. Les premiers vaccins ont été produits sur un concept assez empirique reposant sur la stratégie des « 3 i » : isolement, inactivation, injection. Plus récemment sont apparus les vaccins protéiques. Cependant l'émergence de nouveaux pathogènes, l'inefficacité des stratégies vaccinales actuelles pour protéger contre certaines infections, la nécessité de pouvoir développer rapidement et à bas coût de revient des vaccins ont conduit à développer de nouveaux types de vaccins. C'est dans ce contexte que se sont développés des vaccins basés sur l'utilisation des séquences codantes d'acides nucléiques des antigènes d'intérêt (vecteurs viraux, vaccins ADN, vaccins ARN) visant à améliorer l'efficacité des vaccins actuellement disponibles et à proposer des plateformes génériques potentiellement utilisables contre un grand nombre de pathogènes différents. Outre l'utilisation de ces nouveaux vaccins, les recherches vaccinales en cours bénéficient d'évolutions technologiques visant à délivrer de manière optimale les vaccins, en ciblant par exemple les cellules dendritiques, et de mieux caractériser les antigènes d'intérêt via notamment l'utilisation de la vaccinologie inverse.

Les vecteurs viraux

La stratégie de vaccination au moyen de vecteurs vivants recombinants peut être perçue comme une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN, pour laquelle l'étape de pénétration du matériel génétique dans la cellule s'avère tout particulièrement efficace et non limitante. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à ces derniers, qui constituent les vecteurs

Avantages

Ce type de vaccins comportent plusieurs avantages :

- ils peuvent transporter plusieurs gènes étrangers;
- ils peuvent être modifiés pour ne pas porter de gènes pathogènes;
- le taux d'expression des gènes insérés est de bonne qualité;

ces vaccins simulent une infection naturelle et ne nécessitent donc pas d'adjuvants;

ils délivrent l'antigène cible en tant qu'information génétique permettant la génération, le ciblage et le traitement d'antigènes « fidèles », c'est-à-dire comportant un repliement correct des protéines, une éventuelle multimérisation, ou des modifications telles que la glycosylation des protéines avec un ciblage spécifique dans les DC.

Inconvénients

Ils comportent toutefois un certain nombre d'inconvénients potentiels :

un risque d'induction et/ou de préexistence d'une immunité anti vecteur bloquant leur efficacité;

la présentation directe ou croisée des antigènes peut être suboptimale s'agissant de vecteurs non réplicatifs;

pour certains vecteurs la quantité de matériel étranger peut être suboptimale;

il s'agit d'organismes génétiquement modifiés (OGM) impliquant d'exclure d'éventuels contaminants issus de leur modalité de production;

leur fabrication peut être complexe et donc relativement chère. De très nombreux virus différents ont été utilisés, cependant, à l'heure actuelle, quatre plateformes vaccinales virales sont plus largement développées : les poxvirus, les adénovirus, le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) et le virus de la rougeole (tableau 1) .

Le virus de la vaccine posant des problèmes évidents de tolérance, des vecteurs viraux non réplicatifs ont été rapidement développés

Tableau 1

Caractéristiques des principales plateformes vaccinales virales.

	Types de virus	Capacité Insertion (kb)	Réponses immunitaires prédominantes
Poxvirus	ADN	25	Humorale et cellulaire
Adenovirus	ADN	7	Humorale et T CD8
VSV*	-ssARN	6	Humorale +/- cellulaire
Rougeole	-ssARN	> 6	Humorale et T CD4

Une capacité d'intégrer de larges fragments d'ADN hétérologue, le contrôle strict de l'expression des gènes recombinants, l'absence de persistance du virus chez l'hôte, le pouvoir immunogène et la facilité de production du vecteur ont largement facilité le développement des vecteurs de type poxvirus. Le virus de la vaccine posant des problèmes évidents de tolérance, des vecteurs viraux non répliquatifs ont été rapidement développés parmi lesquels figurent des virus dérivés de la vaccine comme le NYVAC (issu de la souche Copenhague), mais également des virus provenant de souches aviaires, comme l'ALVAC. Au final le plus étudié a été le MVA (Modified Ankara Virus). Cette souche comporte six délétions totalisant 24,7 Ko ainsi que des mutations moins dramatiques affectant 124 cadres de lecture ouverts résultants de 571 passages en culture sur des cellules CEF. Ce virus atténué a été tout d'abord utilisé comme vaccin contre la variole. À la fin des années 1970, plus de 120 000 personnes avaient reçu ce vaccin sans qu'aucun effet indésirable important n'ait été rapporté. Depuis 2013, un vaccin MVA a par ailleurs été homologué comme vaccin anti variole chez l'adulte dans le cadre du risque potentiel de l'utilisation de ce virus à des fins de bioterrorisme. La capacité d'exprimer efficacement des gènes viraux et sa très bonne tolérance clinique ont conduit à utiliser le MVA comme vecteur viral contre de très nombreux pathogènes (Tuberculose, grippe, HCV, HIV, rage, Ebola, SARS [Severe Acute Respiratory Syndrome]...). Les résultats actuellement les plus prometteurs semblent être son utilisation comme vaccin anti Ebola et anti VIH. Il faut noter que si aucun vecteur de type poxvirus n'est disponible en médecine humaine deux vaccins vétérinaires faisant appel

à ce type de vecteur sont actuellement utilisés le Raboral[®] (VACV -rage) et le ProTeq-Flu Te[®] (canarypox – Grippe équine et tétanos).

Les adénovirus représentent une autre plateforme intéressante. Ces virus sont stables génétiquement, infectent les DC mais également de très nombreuses autres cellules. S'il existe plus de 57 adénovirus humains classifiés en 7 groupes, les efforts de recherche se sont focalisés initialement sur l'adénovirus 5 (Ad5). La délétion des gènes E1 étant nécessaire pour rendre ces virus incompetents en termes de répliation, la production de vecteurs viraux est de ce fait un peu plus complexe, requérant l'utilisation de lignées cellulaires complémentaires exprimant ces gènes, tels que HEK-293 ou PERC6 20. Si la grande stabilité thermique de ces vecteurs est clairement en leur avantage, l'existence d'une immunité antivecteur induite ou préexistante représente un problème pour leur utilisation à large échelle. Ainsi, on estime que 50 % des adultes ont des taux élevés d'anticorps anti-Ad5. Cela a naturellement conduit à étudier d'autres sérotypes plus rares tels que Ad11, Ad26, Ad25, Ad49, ou à recourir à des adénovirus simiens ChAd (ChAd3, ChAd63). Là encore, la liste des vaccins en cours de développement faisant appel à ce type de vecteurs est très longue.

Les deux autres plateformes actuellement privilégiées par les chercheurs font appel à des virus ARN : un avantage évident est d'écartier ainsi tout risque potentiel de recombinaison ou de réassortiment génétique susceptibles de survenir avec des vaccins ADN. Cependant, s'agissant d'ARN, les modifications génétiques à mettre en place sont beaucoup plus complexes. Sa propension à être facilement cultivable sur lignées cellulaires, sa capacité à induire de fortes réponses immunitaires cellulaires et humorales, sa faible séroprévalence chez l'Homme font du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) un très bon candidat comme vecteur viral. Si l'Homme n'est pas un hôte naturel de ce virus, des contaminations accidentelles peuvent survenir conduisant à des manifestations le plus souvent bénignes mais avec toutefois un risque potentiel de complications neurologiques. La neuropathogénicité de ce virus réside essentiellement dans ces protéines d'enveloppe. Dès lors deux types de vecteurs sont utilisés : soit des virus atténués (cf. poxvirus), soit des virus au sein desquels la séquence codante des protéines d'enveloppe du VSG (G protéine) a été remplacée par celle du gène d'intérêt.

C'est cette dernière stratégie qui a été utilisée pour mettre au point le vaccin anti- Ebola rVSV-ZEBOV. Le principal inconvénient de ce vecteur est sa faible stabilité à la chaleur. Les différentes souches atténuées du virus de la rougeole disponibles en vaccinologie humaine ont été utilisées comme plateforme vaccinale. Le vecteur vaccinal rougeole a l'avantage d'induire de fortes réponses immunitaires, d'avoir un très bon profil de tolérance clinique et d'induire une réponse antirougeole sans être gêné par une immunité pré existante. La limitation potentielle à son utilisation très large est un processus de réalisation du vecteur final complexe nécessitant le recours à des transfections concomitantes de plusieurs plasmides. De nombreuses autres plateformes virales sont développées. Certaines d'entre elles peuvent aboutir à la mise au point de vaccins induisant des réponses immunitaires inattendues. Ainsi le vecteur RhCMV développé par l'équipe de Louis Picker est susceptible d'induire chez les primates non humains des réponses lymphocytaires T CD8+ restreintes par les CMH I E et par les CMH II contre un vaste panel d'épitopes non canoniques, rendant son utilisation très pertinente dans des infections comme le VIH ou la tuberculose.

III-5-4-1-LES VACCINS ADN ET ARN, L'AVANTAGE DE LA SIMPLICITE

Tout comme les vecteurs viraux, les vaccins ADN et ARN vont permettre la production d'antigènes à l'intérieur des cellules et donc fournir des protéines ayant toutes les modifications post-transcriptionnelles requises. Par ailleurs, s'agissant aussi de plateforme générique, les vaccins peuvent être produits à l'aide des mêmes composants de base. La fabrication de plusieurs vaccins peut avoir lieu dans une même structure réduisant de manière drastique à la fois les coûts et le temps de production. Leur fabrication reposant sur des procédés de nature chimique et pas biologique, comme les vecteurs décrits précédemment décrits, leur production à large échelle s'en trouve grandement facilitée.

La mise au point des premiers vaccins ADN remonte au début des années 1990 . Si des évolutions technologiques sont intervenues au cours des années, le principe de production de ce type de vaccin reste le même. Ces vaccins sont fabriqués à partir d'un plasmide bactérien au sein duquel est insérée une cassette d'expression eucaryote –

comportant un promoteur CMV et un signal de polyadénylation en 3'- codant pour l'antigène vaccinal. Le plasmide se réplique dans des Escherichia Coli et contient donc les éléments favorisant sa production dans cette bactérie. L'insertion de gène de sélection – résistance à la kanamycine – a été abandonnée dans les nouvelles générations de vaccin dans des soucis de sécurité d'emploi. Les vaccins ADN ont l'avantage d'être assez simples à produire, d'induire une réponse humorale et cellulaire, et d'être très stables. Ils sont malheureusement assez peu immunogéniques nécessitant d'être employés souvent dans des stratégies dites de prime-boost, c'est-à-dire en association avec un autre type de vaccin, habituellement un vecteur viral, codant pour le même antigène. Par ailleurs, si le risque d'intégration de l'ADN dans la cellule hôte est faible, celui-ci peut être favorisé par l'utilisation de système de délivrance du vaccin, comme l'électroporation, le recours à ce type de système étant parfois utilisé pour augmenter leur immunogénicité . Ces vaccins, contrairement aux vecteurs viraux ou aux vaccins ARN, mettent assez peu en action le système de sensing de la cellule. Dès lors, différentes technologies ont été mises au point pour renforcer leur pouvoir adjuvant en intégrant par exemple des gènes d'expression des ligands de PPR ou de cytokines comme l'IL12 (tableau 1) . Les vaccins ARN ont l'avantage d'un profil de sécurité optimal et d'être par essence particulièrement inducteurs de signaux de danger au sein de la cellule hôte.

Tableau 2

Synthèse des principales caractéristiques des vaccins reposant sur l'utilisation d'acides nucléiques.

	Vecteurs viraux	Vaccins ADN	Vaccins ARN
Polyvalence de la plateforme	+	+	+
Induction réponses humorale et cellulaire	+	+	+
Induction réponse immunitaire puissante	++	+/-	+/-
Production de vaccins entièrement synthétiques possible	-	+	+
Délivrance sous forme de vaccin minimal	-	+/-	+
Facilité d'administration	+	+/-	-

Possibilité de répéter les vaccinations	+/-	+	+
Sécurité des vaccins	+/-	+	++
Stabilité des vaccins	+/-	++	++
Immunogénicité démontrée dans des études cliniques	+	+/-	+/-

En effet, au cours de son auto-amplification intracellulaire, l'ARNm imitera une infection virale et potentialisera ainsi la réponse immunitaire contre l'antigène viral exprimé. Il existe deux types de vaccin ARN en cours de développement : des petites molécules d'ARNm non amplificatrices qui codent pour l'antigène d'intérêt; de plus grandes molécules d'ARNm auto-amplificatrices qui codent pour un réplicon viral d'un alphavirus en plus de l'antigène d'intérêt. Les avantages de ces vaccins sont nombreux, notamment en ce qui concerne leur simplicité, leur stabilité et, comme nous venons de le voir, leur effet de sensing de la cellule hôte. Ces vaccins restent pour l'instant assez peu étudiés chez l'Homme, les seuls résultats publiés, au final décevants, l'ont été dans le domaine de l'infection VIH. L'impossibilité d'envisager leur production à grande échelle a été considérée initialement comme un obstacle insurmontable à leur commercialisation. Si cette perspective a changé, la facilité et l'évolutivité de leur production étant maintenant considérées comme leurs grands atouts, il reste toutefois à améliorer les systèmes de purification et de stabilisation en étant particulièrement attentif aux variables temps et coûts, éléments essentiels pour la mise au point d'un produit GMP. Finalement, leur principal inconvénient reste la sensibilité de ces vaccins aux RNAses, impliquant leur nécessaire vectorisation pour pénétrer dans la cellule.

Les principales caractéristiques des vaccins à base d'acides nucléiques (vecteurs viraux, vaccins ADN ou ARN) sont synthétisées dans le (tableau 1). Il est difficile de dresser un tableau exhaustif de l'ensemble des pathologies pour lesquels ce type de vaccin est développé, on retrouvera dans le (tableau 5) une vision actuelle de leur développement clinique dans le contexte des pathologies infectieuses émergentes ou réémergentes considérées comme prioritaire par l'OMS.

Tableau 3

Vaccins actuellement développés contre les pathologies infectieuses émergentes.

Pathogènes	Vaccin classique	Vecteurs viraux	ADN	ARN
Fièvre hémorragique Crimée, Congo	VI (C)	Non	Non	Non
Ebola	Non	VSV (Cre) - ChAd3 (C) - Ad26-MVA(C) ChAd3/VSV (C) - MVA/ChAd3 (C) Ad26/ChAd3 (C) Ad5 (C)	(C) x2 (C Ebola + marburg)	Non
Fièvre de Lassa	Non	Non	Non	Non
MERS - SARS ⁽¹⁾	Non	MVA (A) ChAd (R)	(C)	Non
Nipah ⁽²⁾	Non	Non	Non	Non
Fièvre de la Vallée du Rift ⁽³⁾	VVA (CRe) VI (C) VI (R)	Non	Non	Non
Zika	VVA (R) VI: (A) x2 (C) x2 (R) x2	Rougeole (C)	(A) x2 (R)	(A)

Phase de l'essai : Phase 1 Phase 2 Phase 3

Statut de l'essai : **A** : active non recruiting, **R** : recruiting **C** : completed, Cre : completed + results

¹VV pour MERS - ADN pour SARS

²Pas de vaccin testé chez l'homme (vaccin protéique chez l'animal Equivac HeV[®]) nombreux vecteurs testés chez l'animal

³Nombreux vaccins testés en médecine vétérinaire[11]

III-5-4-3-PSEUDO-PARTICLES VIRALES OU « VLP »

Les VLP (« virus-like particle » en anglais) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure

particulaire, reproduisant fidèlement la structure des particules virales (**figure 1E**). L'assemblage particulaire de ces immunogènes et l'absence de génome viral font d'eux des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de leur haut niveau de sécurité. À ce jour, des vaccins de type VLP sont déjà

III-5-4-4- STRATEGIE COMBINEE : LES PLASMOVLP

Sur ces conclusions, nous avons développé un nouveau concept vaccinal dit « plasmovLP ». Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de former in vivo des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux. Cette stratégie vaccinale combine les avantages des vaccins ADN et VLP offrant ainsi l'avantage d'une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en assurant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la

III-5-4-5-CIBLAGE DES ANTIGENES 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 (**figure 1G**). Pour cela, les antigènes peuvent être couplés à des anticorps

III-5-4-6 -VACCINS CELLULAIRES

Plus spécifiquement destinées aux immunothérapies anti-tumorales, les vaccins cellulaires sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses CTL. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux. L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination anti-tumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux

III-5-4-7-NOUVELLES VOIES D'ADMINISTRATION

Tout comme souligné précédemment, le succès des stratégies vaccinales repose sur la compréhension générale des mécanismes immunologiques et l'intégration de ces connaissances. Ainsi, les modalités d'administration des vaccins sont aujourd'hui défiées. Jusqu'à ce jour, les vaccins étaient surtout inoculés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'avantage de ces voies tient à un contrôle de la dose injectée, et à un dépôt de l'antigène, qui, en présence d'adjuvant, sera libéré progressivement. [12]

III-5-4-8-Comment les vaccins à vecteur contre la Covid-19 fonctionnent-ils?

Les vaccins à vecteur contiennent le plan de construction d'une partie du virus. Ce plan de construction est synthétisé artificiellement en éprouvette et chez les vaccins à vecteur, il est constitué d'ADN. Dans le cas de la vaccination contre la Covid-19, il comporte les instructions pour la synthèse de la protéine « Spike ». Ces protéines hérissent la surface du coronavirus, ce qui permet à notre système immunitaire de les reconnaître facilement. Dans le cas d'un vaccin à vecteur, les fragments d'ADN sont introduits dans des adénovirus modifiés, inoffensifs pour l'homme.

Après l'injection du vaccin dans le muscle, les adénovirus pénètrent dans nos cellules et transfèrent le plan de construction d'ADN dans le noyau cellulaire. Ensuite, ce sont des protéines propres à la cellule qui transcrivent l'ADN en ARNm. [13] L'ARNm sert de matrice pour la production des protéines « Spike » par les ribosomes se trouvant à l'extérieur du noyau cellulaire. Les protéines « Spike » sont ensuite transportées vers la surface de la cellule afin d'être présentées au système immunitaire. Cela active les cellules immunitaires et entraîne la production d'anticorps contre la protéine « Spike ». Le système immunitaire possède en outre une « mémoire » qui permet de protéger la personne contre le virus en cas de nouvelle infection.

Aussi bien chez les vaccins à vecteur que chez les vaccins à ARNm, [14] le plan de construction de la protéine « Spike » du coronavirus est introduit dans les cellules. Ils diffèrent par le type de plan de construction (de l'ADN pour les vaccins à vecteur, de

l'ARNm pour les vaccins à ARNm) et par leur enveloppe (des adénovirus pour les vaccins à vecteur, une enveloppe lipidique pour les vaccins à ARNm).

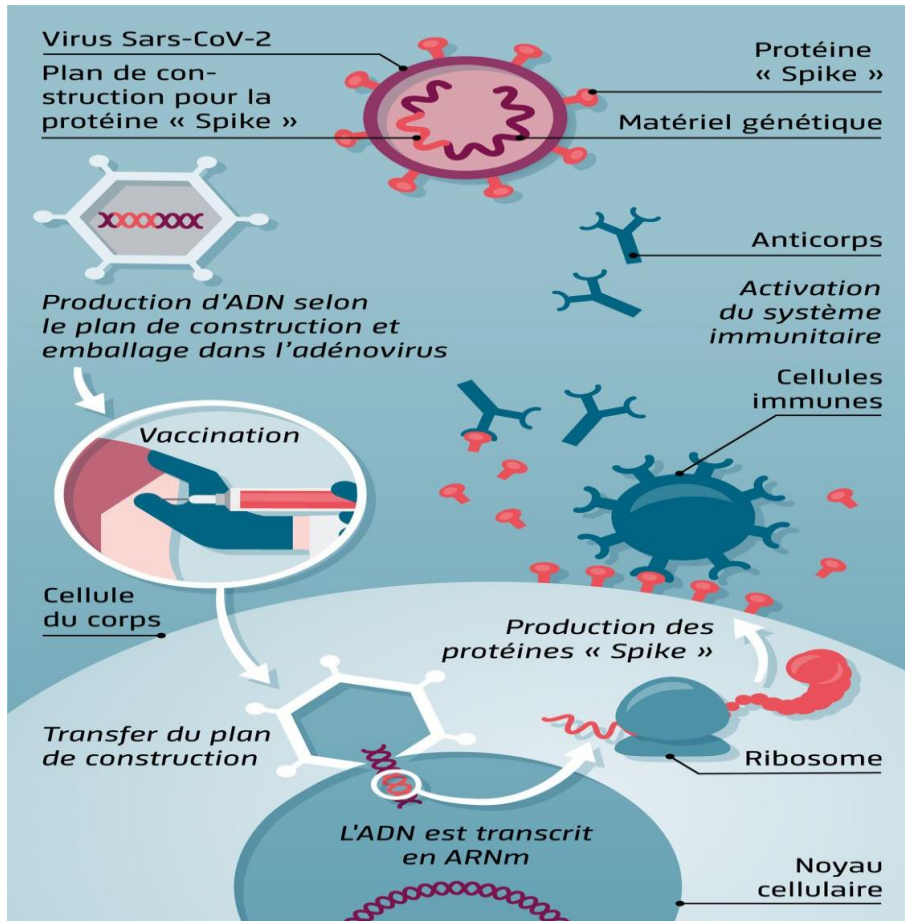


Figure 4 : Comment les vaccins à vecteur contre la Covid-19 fonctionne

III-5-4-9-Comment les vaccins à ARNm contre la Covid-19 fonctionnent-ils ?

Dans le cas de la vaccination contre la Covid-19, Les vaccins à ARNm contiennent le plan de construction d'une partie du virus.

Ce plan de construction est synthétisé artificiellement en éprouvette. Il est constitué d'ARNm il comporte les instructions pour la synthèse de la protéine « Spike ».

Ces protéines hérissent la surface du coronavirus, ce qui permet à notre système immunitaire de les reconnaître facilement.

Dans le cas du vaccin à ARNm, l'ARNm est enveloppé dans une « bulle de graisse » (nanoparticule lipidique) qui le protège.

Chez l'homme, le vaccin est administré par injection dans le muscle. Les cellules humaines absorbent l'ARNm, déchiffrent le plan de construction et produisent la protéine « Spike ». Celle-ci est ensuite transportée vers la surface de la cellule où elle est présentée aux cellules immunitaires. Ceci active les cellules immunitaires qui lancent la production d'anticorps contre la protéine « Spike ». Le système immunitaire possède en outre une « mémoire » qui permet de protéger la personne contre le virus en cas de nouvelle infection.

Pour la fabrication de vaccins à ARNm, tout comme pour celles des vaccins à vecteur, [14] on introduit le plan de construction de la protéine « Spike » du coronavirus dans les cellules. Ils diffèrent par le type de plan de construction (de l'ARNm [13] pour les vaccins à ARNm, de l'ADN pour les vaccins à vecteur) et par leur enveloppe (enveloppe lipidique pour les vaccins à ARNm, particule d'adénovirus pour les vaccins à vecteur).

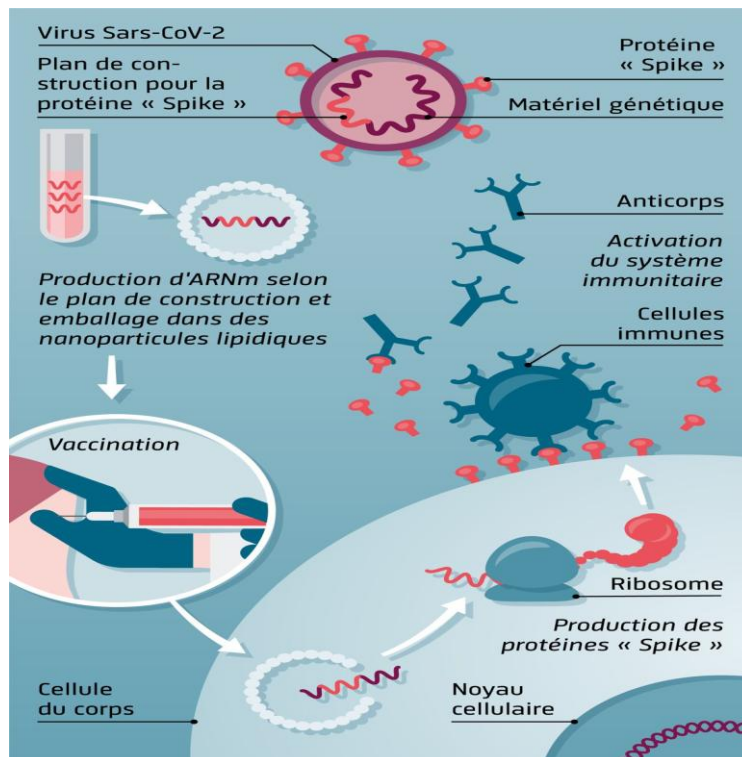


Figure 5: Comment les vaccins à ARNm contre la Covid-19 se fonctionnent[15]

III-6-PFIZER

Le 27/12/2022 : nouveau flacon unidosé en plus du flacon multidose (couvercle gris). Depuis le 15 avril 2022, les commandes de flacons de ce vaccin sont livrées en forme prête à l'emploi (couvercle gris) ; ces flacons se conservent au maximum 10 semaines à 2-8 °C (au lieu d'un mois pour les flacons à diluer, munis d'une capsule violette). Autorisation de mise sur le marché standard (non conditionnelle) depuis le 10 octobre 2022. L'effet indésirable peu fréquent "sensations vertigineuses" a été ajouté lors de la mise à jour du 2 février 2023.

III-6-1 -DESCRIPTION

Vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) contre la covid 19 (adulte : 30 µg par dose). Autres dénominations : Pfizer-BioNTech COVID-19 VACCINE 30 microgrammes ; Bnt162b2 ; Comirnaty original).

III-6-2- CLASSE

Inerte

- ARN

III-6-3-COMPOSITION

Antigène

Une dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la covid 19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

- Tozinaméran : ce nom désigne un ARN messager (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

Excipients

- ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

- 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)
- 1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
- Cholestérol
- Chlorure de potassium (uniquement pour la présentation capsule violette)
- Phosphate monopotassique (uniquement pour la présentation capsule violette)
- Chlorure de sodium (uniquement pour la présentation capsule violette)
- Phosphate disodique dihydraté (uniquement pour la présentation capsule violette)
- Trométamol (uniquement pour la présentation capsule grise)
- Chlorhydrate de trométamol (uniquement pour la présentation capsule grise)
- Saccharose
- Eau pour préparations injectables
- Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (uniquement pour la présentation capsule violette)
 - Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) (uniquement pour la présentation capsule violette)

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans potassium".

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium".

III-6-4 -CONSERVATION

A- Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable (capsule violette)

III-6-4-1 FLACON NON OUVERT

III-6-4-1-1. FLACON CONGELE

- 18 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C. Mise à jour du 22 déc 2022 : la durée de conservation des flacons congelés passe de 15 à 18 mois.

1.2. Flacon décongelé

- Un mois entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 18 mois de conservation.

- Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 48 heures.

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

III-6-4-1-2. MEDICAMENT DILUE

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation, y compris durant le transport, a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

3. Précautions particulières de conservation

- À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

B - Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable (capsule grise)

1. Flacon non ouvert

1.1. Flacon congelé

- 18 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.
- Le vaccin peut être reçu congelé entre -90 °C et -60 °C ou entre -25 °C et -15 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons multidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

1.2. Flacon décongelé

Peut être conservé et transporté pendant 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 12 mois de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.

- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. Vérifier que la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur a bien été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et que l'ancienne date de péremption a bien été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

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

2. Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

3. Précautions particulières de conservation

- À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

- Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

III-6-5- MECANISME D'ACTION

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code 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 dans sa conformation de préfusion 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.

III-6-6 - POSOLOGIE

1. Schéma de primo-vaccination

1.1. Personnes âgées de 12 ans et plus

Comirnaty doit être administré par voie intramusculaire, après dilution pour la présentation avec capsule violette, selon un schéma de primo-vaccination en 2 doses (de 0,3 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose .

1.2. Interchangeabilité

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les vaccins contre la covid 19 des autres fabricants afin de compléter le schéma de primo-vaccination n'a pas été établie. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent continuer à recevoir Comirnaty afin que le schéma de primo-vaccination soit complet.

Les doses de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable (fourni dans un flacon avec un couvercle violet) et de Comirnaty 30

microgrammes/dose dispersion injectable (fourni dans un flacon avec un couvercle gris) sont considérées comme interchangeables.

2. Dose de rappel

La dose de rappel de Comirnaty est de 0,3 mL à administrer par voie intramusculaire.

Une dose de rappel peut être administrée chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Un intervalle d'au moins 3 mois doit être respecté entre l'administration de Comirnaty et la dernière dose de vaccin contre la covid 19 reçue précédemment.

Quels que soient les vaccins utilisés pour réaliser la primovaccination, les rappels sont effectués avec les vaccins à ARNm.

Premier rappel.

Un premier rappel est recommandé à partir de l'âge de 12 ans en utilisant une dose du vaccin Comirnaty 30 microgrammes, ou une demi-dose du vaccin Spikevax à partir de l'âge de 30 ans.

Une infection est considérée comme l'équivalent d'un premier rappel lorsqu'elle survient au moins 3 mois après la primovaccination.

Deuxième rappel.

Un deuxième rappel vaccinal est recommandé :

- 6 mois après la dernière dose pour les 60-79 ans, les 18-59 ans avec facteur de risque et les professionnels à risque ;
- 3 mois après la dernière dose pour les résidents en EHPAD ou USLD et les personnes ≥ 80 ans.

Une infection survenue après le premier rappel vaccinal n'équivaut pas à un second rappel vaccinal, celui-ci étant recommandé à partir de 3 mois suivant l'infection.

. Population pédiatrique

Une formulation pédiatrique est disponible pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable

Une formulation pédiatrique est disponible pour les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans). Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé

des caractéristiques du produit de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable.

La sécurité et l'efficacité de Comirnaty chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

4. Population gériatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

III-6-7-MODE D'ADMINISTRATION

A. Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable (capsule violette)

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable (capsule violette) doit être administré par voie intramusculaire après dilution.

B. Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable (capsule grise)

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable (capsule grise) doit être administré par voie intramusculaire. Ne pas diluer avant utilisation.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

III-6-8-CONTRE-INDICATIONS

les cas de contre-indication médicale faisant obstacle à la vaccination contre la covid 19 sont les suivants.

1° Contre-indications inscrites dans le résumé des caractéristiques du produit

- Antécédent d'allergie documentée (avis allergologue) à un des composants du vaccin en particulier polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée aux polysorbates.

- Réaction anaphylaxique au moins de grade 2 (atteinte au moins de 2 organes) à une première injection d'un vaccin contre la covid posée après expertise allergologique.

- Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (contre-indication commune au vaccin Vaxzevria et au vaccin Janssen).

- Personnes qui ont présenté un syndrome thrombotique et thrombocytopénique (STT) suite à la vaccination par Vaxzevria.

2° Recommandation médicale de ne pas initier une vaccination (première dose)

- Syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) post covid 19.
- Myocardites ou myo-péricardites associées à une infection par SARS-CoV-2.

3° Une recommandation établie après concertation médicale pluridisciplinaire de ne pas effectuer la seconde dose de vaccin suite à la survenue d'un effet indésirable d'intensité sévère ou grave attribué à la première dose de vaccin signalé au système de pharmacovigilance (par exemple : la survenue de myocardite, de syndrome de Guillain-Barré...).

4° Une recommandation établie par un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) ou un Centre de Compétence Maladies Rares (CCMR) après concertation médicale pluridisciplinaire (avis collégial) de ne pas initier la vaccination contre la covid 19.

5° Situations de contre-indication temporaire à la vaccination contre la covid 19

- Traitement par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2.
- Myocardites ou péricardites d'étiologie non liée à une infection par SARS-CoV-2, survenues antérieurement à la vaccination et toujours évolutives.

La procédure à suivre en cas de contre-indication à la vaccination contre la covid 19 est indiquée sur le site de l'assurance maladie. Le certificat de contre-indication (cerfa n° 16183*02) peut être délivré par tout médecin, généraliste ou spécialiste, inscrit à l'Ordre. Il permet de déroger à l'obligation vaccinale professionnelle.

III-6-9 -GROSSESSE

Un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Comirnaty au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-

bas ou le développement postnatal (voir rubrique "Autres informations / Données de sécurité préclinique"). Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse.

III-6-10 -FERTILITE

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction

III-6-11- Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Comirnaty est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty peut être utilisé pendant l'allaitement.

III-6-12 -EFFETS INDESIRABLES

Liste récapitulative des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques, énumérés ci-dessous, sont classées 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 ¹.

Affections du système immunitaire

• Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité (par exemple éruption, prurit, urticaire ², angio-oedème ²).

- Indéterminée : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Peu fréquent : diminution de l'appétit.

Affections psychiatriques

- Peu fréquent : insomnie.

Affections du système nerveux

- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : sensations vertigineuses ⁴, léthargie.
- Rare : paralysie faciale périphérique aiguë ³.
- Indéterminée : paresthésie ⁴, hypoesthésie ⁴.

Affections cardiaques

- Très rare : myocardite et péricardite ⁴.

Affections gastro-intestinales

- Très fréquent : diarrhée ⁴.
- Fréquent : nausées, vomissements ⁴.

Trouble de la peau et du tissu sous-cutané

- Peu fréquent : hyperhidrose ; sueurs nocturnes.
- Indéterminée : Érythème polymorphe ⁴.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Très fréquent : arthralgies, myalgies.
- Peu fréquent : douleurs des extrémités ⁵.

Affections des organes de reproduction et du sein

- Indéterminée : saignements menstruels importants ⁸. (Ajout lors de la mise à jour du 06/12/22)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Très fréquent : douleur au site d'injection ; fatigue, frissons, fièvre ⁶, gonflement au site d'injection.
- Fréquent : rougeur au site d'injection.
- Peu fréquent : fatigue, malaise, prurit au site d'injection.
- Indéterminée : gonflement étendu du membre vacciné ³, gonflement du visage ⁷.

1 : une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie (2,8 % contre 0,4 %) a été observée chez les participants recevant une dose de rappel dans l'étude 4 par comparaison avec les participants ayant reçu les 2 premières doses.

2 : la fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare » ;

3 : sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la covid 19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo ;

4 : effet indésirable déterminé après autorisation ;

5 : fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré ;

6 : une fréquence plus élevée de fièvre a été observée après la deuxième dose par rapport à la première dose ;

7 : des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation ;

8 : la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire

III-6-13- ETUDE D'EFFICACITE

1-Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus - après deux doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses de vaccin à ARNm contre la covid 19 ou de placebo, espacées de 21 jours. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la covid 19. Dans l'étude clinique, pour l'administration d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la covid 19. Dans l'étude

clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la covid 19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la covid 19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la covid 19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la covid 19 et 812 dans le groupe placebo).

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 sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la covid 19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la covid 19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de covid 19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 4 : efficacité du vaccin - première survenue d'une covid 19 à partir de 7 jours après la deuxième dose, par sous-groupe d'âge - participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la deuxième dose - population évaluable pour l'efficacité (7 jours).

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 18 198 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)^e
Ensemble des participants	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0 ; 97,9)
16 à 64 ans	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6 ; 98,1)
65 ans et plus	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7 ; 99,9)
65 à 74 ans	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1 ; 99,8)
75 ans et plus	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1 ; 100,0)

Remarque : les cas confirmés ont été déterminés par RT-PCR en présence d'au moins un symptôme concordant avec une covid 19 [*Définition des cas - Présence d'au moins un symptôme parmi les suivants : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte de goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements].

* : les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse ;

a : N = nombre de participants dans le groupe indiqué ;

b : n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation ;

c : durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des sujets au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de covid 19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance ;

d : n2 = nombre de sujets à risque pour le critère d'évaluation ;

e : l'intervalle de confiance (IC) pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin à ARNm contre la covid 19 pour prévenir le premier épisode de la covid 19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 89,6 % à 97,6 %) chez les participants âgés de 16 ans et plus avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes du critère primaire d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires de l'efficacité en fonction du sexe, du groupe racial et du groupe ethnique, ainsi que chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de covid 19 grave.

2-Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus - après la dose de rappel (troisième dose)

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) dans l'étude 2. Au cours de cette étude, la dose de rappel a été administrée 5 à 8 mois (médiane : 7 mois) après la deuxième dose. Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 5 : test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre) [†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) - GMT et taux de séro-réponse comparaison entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la série primaire - participants âgés de 18 à 55 ans sans preuve d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ^{*} - population à immunogénicité évaluable par la dose de rappel [‡].

	N	1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %)	1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %)	1 mois après la dose de rappel - 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %)	Critère de non-infériorité rempli (O/N)
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b)	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1 ; 861,2)	3,26 ^c (2,76 ; 3,86)	O ^d
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 % ; 97,6 %)	4,5 % ^g (1,0 % ; 7,9 % ^h)	O ⁱ

* : les participants qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après la réception d'une dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (c.-à-d. anticorps de liaison à l'azote [sérum] négatif et SRAS-CoV-2 non détecté par le TAAN [écouvillon nasal]) et dont le TAAN (écouvillon nasal) était négatif lors de toute visite imprévue jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.

± : tous les participants éligibles qui ont reçu 2 doses de Comirnaty selon la randomisation initiale, la dose 2 ayant été reçue dans la fenêtre prédéfinie (dans les 19 à 42 jours après la dose 1), ont reçu une dose de rappel de Comirnaty, ont eu au moins un résultat d'immunogénicité valide et déterminé après la dose de rappel à partir d'un prélèvement sanguin dans une fenêtre appropriée (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ont pas eu d'autres déviations importantes du protocole telles que déterminées par le clinicien.

a : n = Nombre de participants ayant des résultats de test valides et déterminés aux deux points de prélèvement dans la fenêtre spécifiée.

b : les GMT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats des tests inférieurs au LLOQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c : les RGM et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés en exponentialisant les différences moyennes des logarithmes du dosage et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).

d : la non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC 97,5 % bilatéral pour le RGM est $> 0,67$ et si l'estimation ponctuelle du RGM est $\geq 0,80$.

e : n = Nombre de participants ayant des résultats valides et déterminés pour le test spécifié au départ, 1 mois après la dose 2 et 1 mois après la dose de rappel dans la fenêtre spécifiée. Ces valeurs sont les dénominateurs pour les calculs de pourcentage.

f : nombre de participants présentant une séro-réponse pour le test donné à la dose/au moment de prélèvement donné. IC exact bilatéral basé sur la méthode de Clopper et Pearson.

g : différence de proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel - 1 mois après la dose 2).

h : IC bilatéral Wald ajusté pour la différence de proportions, exprimée en pourcentage.

i : la non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour la différence en pourcentage est de $> -10\%$.

3- Immunogénicité d'une dose de rappel après une primo-vaccination par un autre vaccin autorisé contre la covid 19

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty (30 microgrammes) chez les personnes ayant reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la covid 19 (dose de rappel hétérologue) est extrapolée à partir des données d'immunogénicité issues d'une étude clinique indépendante de phase 1/2 menée en ouvert aux États-Unis par le National Institutes of Health (NIH) (étude NCT04889209). Dans cette étude, des adultes (âgés de 19 à 80 ans) qui avaient reçu une primo-vaccination complète constituée de 2 doses de 100 microgrammes de Moderna (N = 51, âge moyen : 54 ± 17 ans), d'une dose unique de Janssen (N = 53, âge moyen : 48 ± 14 ans) ou de 2 doses de 30 microgrammes de Comirnaty (N = 50, âge moyen : 50 ± 18 ans) au moins 12 semaines avant l'inclusion et qui n'avaient rapporté aucun antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (30 microgrammes). La dose de rappel de Comirnaty a induit une augmentation d'un facteur 36, 12 et 20 du RMG des titres d'anticorps neutralisants après les doses de primo-vaccination par Janssen, Moderna et Comirnaty, respectivement.

Le rappel de vaccination hétérologue par Comirnaty a également été évalué dans l'étude CoV?BOOST (EudraCT 2021-002175-19), une étude de phase 2, multicentrique, randomisée, contrôlée, portant sur une troisième dose (dose de rappel) de vaccination contre la covid 19, au cours de laquelle 107 participants adultes (âge médian : 71 ans, écart interquartile : 54 à 77 ans) ont été randomisés au moins 70 jours après avoir reçu 2 doses du vaccin AstraZeneca contre la covid 19. Après la primo- vaccination par le vaccin AstraZeneca contre la covid 19, le RMG des NT50 des anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus (type sauvage) a augmenté d'un facteur 21,6 lors du rappel de vaccination hétérologue par Comirnaty (n = 95).

4-Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Comirnaty dans la population pédiatrique pour la prévention de la covid 19 (voir la rubrique "Posologie" pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Un essai clinique conduit aux États-Unis montre une bonne tolérance et une efficacité vaccinale de 100 % contre les formes cliniques chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans : zéro cas dans le groupe vacciné (n = 1 131) contre 18 cas de covid 19 dans le groupe placebo (n = 1 129). Il s'agit de résultats préliminaires non soumis aux agences des médicaments. Pour l'instant, le vaccin n'est pas autorisé avant l'âge de 16 ans.[16]

III-7-ASTRAZENECA.

III-7-1-DESCRIPTION

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

III-7-2-CLASSE

Vivant

- Vecteur viral vivant non répliquatif

III-7-3-COMPOSITION

Une dose (0,5 mL) contient :

III-7-3-1-ANTIGENE

- 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) *

* : produit dans des cellules rénales embryonnaires humaines (Human Embryonic Kidney, HEK) 293 génétiquement modifiées et par la technologie de l'ADN recombinant.

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

III-7-3-2-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

* Ce vaccin contient environ 2 mg d'alcool (éthanol) par dose de 0,5 mL. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura pas d'effets notables.

** Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,5 mL, c'est-à-dire essentiellement "sans sodium".

III-7-4 -CONSERVATION

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

Conditions de conservation du flacon non ouvert :

- Six mois si conservé au réfrigérateur (2 °C à 8 °C)

Les informations suivantes sont destinées à guider les professionnels de santé uniquement en cas d'excursion de température temporaire imprévue. Il ne s'agit pas de conditions de conservation ou de transport recommandées.

La durée de conservation des flacons non ouverts inclut les excursions imprévues suivantes à partir d'une conservation réfrigérée (2 °C à 8 °C) pour une période unique de :

- 12 heures jusqu'à 30 °C ;
- 72 heures jusqu'à -3 °C.

Les flacons non ouverts doivent toujours être remis au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) après une excursion de température.

La survenue d'une excursion de température pour des flacons non ouverts n'a pas d'incidence sur les conditions de conservation des flacons après leur première ouverture (première perforation du flacon).

Conditions de conservation du flacon ouvert :

- La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures lorsque le flacon est conservé à des températures allant jusqu'à 30°C et pendant 48 heures lorsqu'il est conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C). Passé ce délai, le flacon doit être jeté. Ne pas le conserver à nouveau au réfrigérateur après stockage hors du réfrigérateur.

- Cependant, un flacon ouvert peut être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant un maximum de 48 heures s'il est immédiatement remis au réfrigérateur après chaque prélèvement.

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

III-7-5 -MECANISME D'ACTION

Le vaccin Vaxzevria 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.

III-7 -6-POSOLOGIE

III-7-6-1.-PRIMOVACCINATION

III-7-6-1-1- PERSONNES AGEES DE 18 ANS ET PLUS.

Le schéma de primovaccination par Vaxzevria comprend l'administration de 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 .

Un avis du 1er mars 2021 de la Haute Autorité de santé (HAS) recommandait un intervalle de 12 semaines entre les deux doses pour augmenter l'efficacité du vaccin.

Mais la diffusion du variant Delta a changé la donne : **la HAS recommande désormais l'utilisation d'un des deux vaccins à ARNm disponibles** (Comirnaty ou Spikevax), ces vaccins étant plus efficaces contre le variant Delta (avis du 8 juillet 2021).

Le schéma vaccinal dit "hétérologue" ou "prime-boost" est une alternative possible. Il consiste à administrer un vaccin à ARNm après une première dose de vaccin Vaxzevria. La HAS recommande d'utiliser les vaccins à ARNm actuellement disponibles (Comirnaty ou Spikevax) pour l'administration, avec leur accord, de la deuxième dose chez les personnes âgées de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin Vaxzevria (avis du 8 avril 2021). Suite à une nouvelle recommandation de la Haute Autorité de santé (avis du 8 juillet 2021), la Direction générale de la santé (message DGS-Urgent du 30 juillet 2021) recommande un **intervalle de 4 semaines** entre la dose de Vaxzevria et celle du vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax), au lieu des 12 semaines recommandées initialement. L'objectif est de renforcer la lutte contre le variant Delta, deux doses étant beaucoup plus efficaces qu'une seule pour prévenir l'infection causée par ce variant.

III-7-6-1-2-POPULATION AGEE

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

III-7-6-1-3.-POPULATION PEDIATRIQUE

La tolérance et l'efficacité de Vaxzevria chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

III-7-6-2-RAPPEL VACCINAL

MAJ du 25/05/2022 - Une dose de rappel (troisième dose) de 0,5 mL peut être administrée aux personnes qui ont terminé le cycle de primovaccination avec Vaxzevria ou avec un vaccin à ARNm contre le COVID-19 (voir rubriques "Effets indésirables" et "Pharmacodynamie"). La troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la fin du cycle de primovaccination.

Adaptation du ministère de la santé : une dose de rappel au moins 3 mois après la primovaccination est recommandée avec un vaccin à ARN pour tous les adultes vaccinés avec Vaxzevria.

III-7-7-MODE D'ADMINISTRATION

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

Note : la vaccination par voie intramusculaire (IM) est possible chez les **patients sous anticoagulants** avec un INR* dans la cible thérapeutique, à condition de respecter certaines précautions :

- recourir à une aiguille de petit calibre ;
- exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes ;
- informer du risque d'hématome.

III-7-8-CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Pour les individus qui ont présenté un syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT) suite à la vaccination par Vaxzevria.

Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire.

Selon le Décret n° 2021-1059 du 7 août 2021, modifié par le Décret n° 2021-1413 du 29 octobre 2021, les cas de contre-indication médicale faisant obstacle à la vaccination contre la covid 19 sont les suivants.

1° Contre-indications inscrites dans le résumé des caractéristiques du produit

- Antécédent d'allergie documentée (avis allergologue) à un des composants du vaccin en particulier polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée aux polysorbates.
- Réaction anaphylaxique au moins de grade 2 (atteinte au moins de 2 organes) à une première injection d'un vaccin contre la covid posée après expertise allergologique.
- Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (contre-indication commune au vaccin Vaxzevria et au vaccin Janssen).

- Personnes qui ont présenté un syndrome thrombotique et thrombocytopénique (STT) suite à la vaccination par Vaxzevria.

2° Recommandation médicale de ne pas initier une vaccination (première dose)

- Syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) post covid 19.
 - Myocardites ou myo-péricardites associées à une infection par SARS-CoV-2.

3° Une recommandation établie après concertation médicale pluridisciplinaire de ne pas effectuer la seconde dose de vaccin suite à la survenue d'un effet indésirable d'intensité sévère ou grave attribué à la première dose de vaccin signalé au système de pharmacovigilance (par exemple : la survenue de myocardite, de syndrome de Guillain-Barré...).

4° Une recommandation établie par un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) ou un Centre de Compétence Maladies Rares (CCMR) après concertation médicale pluridisciplinaire (avis collégial) de ne pas initier la vaccination contre la covid 19.

5° Situations de contre-indication temporaire à la vaccination contre la covid 19

- Traitement par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2.
- Myocardites ou péricardites d'étiologie non liée à une infection par SARS-CoV-2, survenues antérieurement à la vaccination et toujours évolutives.

La procédure à suivre en cas de contre-indication à la vaccination contre la covid 19 est indiquée sur le site de l'assurance maladie. Le certificat de contre-indication (cerfa n° 16183*02) peut être délivré par tout médecin, généraliste ou spécialiste, inscrit à l'Ordre. Il permet de déroger à l'obligation vaccinale professionnelle.

III-7-9-GROSSESSE

L'expérience de l'utilisation du vaccin Vaxzevria chez les femmes enceintes est limitée.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon et du fœtus, la mise-bas ou le développement post-natal (voir la rubrique "Autres informations / Données de sécurité préclinique").

L'administration de Vaxzevria au cours de la grossesse doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

III-7-10-FERTILITE

Modification RCP du 16/08/2021. Il était indiqué auparavant que les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal étaient en cours. Depuis le 16 août 2021, il est précisé que ces études "n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon et du fœtus, la mise-bas ou le développement post-natal".

III-7-11-ALLAITEMENT

Le passage de Vaxzevria dans le lait maternel n'est pas connu.

Dans les études chez l'animal, un passage des anticorps anti-SARS-CoV-2 S par le lait maternel a été observé de la souris allaitante aux petits allaités

La HAS recommande de ne pas utiliser ce vaccin pendant l'allaitement.

III-7-12- EFFETS INDESIRABLES

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur une analyse des données de cinq études cliniques ayant inclus des participants ≥ 18 ans (données combinées de quatre études cliniques conduites au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud, et données d'une étude clinique conduite aux États-Unis, au Pérou et au Chili) et sur des données issues de l'expérience post-autorisation conditionnelle.

Les effets indésirables des médicaments (ADRs) 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).

Au sein de chaque classe d'organe, les effets indésirables sont classés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Fréquent : thrombocytopénie ¹ (baisse des plaquettes sanguines) .
- Peu fréquent : lymphadénopathie.
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie immunitaire ².

Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : anaphylaxie, hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Peu fréquent : diminution de l'appétit.

Affections du système nerveux

- Très fréquent : céphalées ³.
- Peu fréquent : vertiges, somnolence, léthargie, **paresthésie**,

hypoesthésie (ajouté le 12/08/2022).

- Rare : paralysie faciale ⁴.
- Très rare : syndrome de Guillain-Barré.
- Fréquence indéterminée : Myélite transverse.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe (ajouté le 12/08/2022)

- Peu fréquent : acouphènes.

Affections vasculaires

- Très rare : syndrome thrombotique thrombocytopénique ⁵.
- Fréquence indéterminée : syndrome de fuite capillaire, thromboses des veines et des sinus cérébrovasculaires ².

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.
- Fréquence indéterminée : angio-œdème, vascularite cutanée.

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.

1 : au cours des études cliniques, une thrombocytopénie légère transitoire a été fréquemment rapportée (voir rubrique " Mises en garde et précautions d'emploi") ;

2 : des cas ont été rapportés après la mise sur le marché (voir également rubrique "Mises en garde et précautions d'emploi") ;

3 : les céphalées incluent la migraine (peu fréquent) ;

4 : basé sur les données de l'étude clinique conduite aux États-Unis, au Pérou et au Chili. Au cours de la période de suivi de la sécurité jusqu'au 05 mars 2021, une paralysie faciale (ou paralysie) a été rapportée chez cinq participants du groupe Vaxzevria. Elle est apparue 8 et 15 jours après la première dose et 4, 17 et 25 jours après la deuxième dose. Tous les événements ont été rapportés comme étant sans gravité. Aucun cas de paralysie faciale n'a été rapporté dans le groupe placebo ;

5 : des cas sévères et très rares de syndrome thrombotique thrombocytopénique ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agissait de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles (voir la rubrique "Mises en garde et précautions d'emploi") ;

6 : les ecchymoses au site d'injection incluent un hématome au site d'injection (peu fréquent) ;

7 : fièvre mesurée $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

III-7-13-EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE

-ANALYSE DES DONNEES DE L'ETUDE D8110C00001

L'efficacité clinique de Vaxzevria a été évaluée sur la base d'une analyse de l'étude D8110C00001 : une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, conduite aux Etats-Unis, au Pérou et au Chili. L'étude excluait les participants présentant une maladie cardiovasculaire, gastro- intestinale, hépatique, rénale, endocrinienne/métabolique et neurologique grave et/ou non contrôlée, ainsi que ceux présentant une immunosuppression 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 jusqu'à 12 mois, afin d'évaluer l'efficacité contre la maladie covid 19.

Les participants âgés de ≥ 18 ans ont reçu deux doses (5×10^{10} particules virales par dose correspondant à au moins $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses) de Vaxzevria (N=17 662) ou d'un placebo salin (N=8 550), administrées par injection IM au jour 1 et au jour 29 (-3 à +7 jours). L'intervalle médian entre les doses était de 29 jours et la majorité des participants (95,7 % et 95,3 % respectivement dans le groupe Vaxzevria et le groupe placebo) ont reçu la deuxième dose ≥ 26 à ≤ 36 jours après la dose 1.

Les données démographiques initiales étaient bien équilibrées dans les groupes Vaxzevria et placebo. Parmi les participants ayant reçu Vaxzevria, 79,1% étaient âgés de 18 à 64 ans (dont 20,9% âgés de 65 ans ou plus) et 43,8% des sujets étaient des femmes. Parmi les sujets randomisés, 79,3 % étaient Caucasiens, 7,9 % étaient Noirs ou Afro-Américains, 4,2 % étaient Asiatiques, 4,2 % étaient Amérindiens ou originaires de l'Alaska. Au total, 10 376 (58,8 %) participants présentaient au moins une comorbidité préexistante, définie comme suit : maladie rénale chronique, maladie pulmonaire obstructive chronique, baisse de l'immunité en raison d'une transplantation d'organe solide, antécédents d'obésité (IMC > 30), problèmes cardiaques graves, maladie drépanocytaire, diabète de type 1 ou 2, asthme, démence, maladies cérébrovasculaires, fibrose kystique, hypertension artérielle, maladie du foie, fibrose pulmonaire, thalassémie ou antécédents de tabagisme. Au moment de l'analyse, la durée médiane du suivi après la deuxième dose était de 61 jours.

La détermination finale des cas de covid 19 a été réalisée par un comité d'adjudication. L'efficacité globale du vaccin et l'efficacité par principaux groupes d'âge sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 6 - efficacité de Vaxzevria contre la maladie symptomatique covid 19 dans l'étude D8110C00001.

	Vaxzevria			Placebo			Efficacité du vaccin % (IC 95 %) ^b
	N	Nombre de cas ^a de COVID-19, n (%)	Taux d'incidence de COVID-19 pour 1.000 personnes-années	N	Nombre de cas ^a de COVID-19, n (%)	Taux d'incidence de COVID-19 pour 1.000 personnes-années	
Globale (âge ≥18 ans)	17 662	73 (0,4)	35,69	8 550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3 ; 80,5)
Âge de 18 à 64 ans	13 966	68 (0,5)	40,47	6 738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4 ; 79,9)
Âge ≥65 ans	3 696	5 (0,1)	13,69	1 812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2 ; 94,1)

a : covid 19 symptomatique nécessitant une réaction en chaîne par polymérase - transcriptase inverse (RT-PCR) positive et au moins 1 signe ou symptôme respiratoire, ou au moins 2 autres signes ou symptômes systémiques, tels que définis dans le protocole ;

b : les intervalles de confiance n'ont pas été ajustés pour la multiplicité.

Les formes sévères ou critiques de la covid 19 symptomatique ont été évaluées en tant que critère secondaire. Parmi tous les participants inclus dans la population per protocole, aucun cas de covid 19 symptomatique sévère ou critique n'a été rapporté dans le groupe vacciné, contre 8 cas dans le groupe placebo. Il y a eu 9 cas d'hospitalisation, incluant les 8 cas jugés comme étant des cas de covid 19 symptomatiques sévères ou critiques, et un cas supplémentaire dans le groupe vaccin. La majorité des cas covid 19 symptomatiques sévères ou critiques ne remplissaient que le critère de saturation en oxygène (SpO2) de la forme sévère de la maladie (≤ 93 % à l'air ambiant).

Chez les personnes présentant ou non des signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, l'efficacité vaccinale de Vaxzevria (≥ 15 jours après la deuxième dose) était de 73,7 % (IC 95 % : 63,1 ; 80,1) ; avec 76 (0,4 %) vs 135 (1,5 %) cas de covid 19 respectivement dans le groupe Vaxzevria (N=18 563) et le groupe placebo (N=9 031).

Les participants présentant une ou plusieurs comorbidités et ayant reçu Vaxzevria (≥ 15 jours après la deuxième dose) ont présenté une efficacité de 75,2 % (IC 95 % : 64,2 ; 82,9) et les participants sans comorbidités ont présenté une efficacité vaccinale de 71,8 % (IC 95 % : 55,5, 82,1).

Dans l'analyse de suivi à 6 mois, une actualisation des analyses d'efficacité ont été réalisées avec l'ajout de cas supplémentaires confirmés de covid 19 pendant le suivi en aveugle contre placebo, avec un suivi médian de 78 jours chez les participants ayant reçu Vaxzevria et de 71 jours chez les participants ayant reçu le placebo. L'efficacité globale du vaccin contre la covid 19 symptomatique était de 67,0% (IC 95% : 58,9, 73,5) avec 141 (0,8%) cas de covid 19 rapportés chez les participants qui avaient reçu deux doses de Vaxzevria (N=17 617) et 184 (2,2%) cas rapportés chez les participants qui avaient reçu le placebo (N=8 528). Chez les participants âgés de 18 à 64 ans, 135 (1,0 %) cas ont été rapportés dans le groupe Vaxzevria (N=13 921) contre 165 (2,5 %) cas dans le groupe placebo (N=6 712), ce qui correspond à une efficacité du vaccin de 64,8 % (IC 95 % : 55,7, 71,9). Chez les participants âgés de ≥ 65 ans, l'efficacité du vaccin était de 86,3% (IC 95% : 65,8, 94,6) avec 6 (0,2%) cas dans le groupe Vaxzevria (N=3 696) contre 19 (1,1%) cas dans le groupe placebo (N=1 816).

-ANALYSE DES DONNEES MISES EN COMMUN DE COV002 ET COV003

L'efficacité clinique du vaccin Vaxzevria a été évaluée sur la base d'une analyse de données regroupées provenant de deux études randomisées, contrôlées, en aveugle, en cours :

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

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. Les vaccins antigrippaux pouvaient être administrés 7 jours avant ou après toute dose du vaccin Vaxzevria. 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 âgées de 18 ans et plus ont reçu deux doses (5×10^{10} particules virales par dose, correspondant à pas moins de $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses) de Vaxzevria (N = 6 106) ou de contrôle (vaccin antiméningococcique ou solution saline) (N = 6 090), administrées par injection intramusculaire (IM).

En raison de contraintes logistiques, l'intervalle entre la dose 1 et la dose 2 a varié de 3 à 23 semaines (21 à 159 jours), 86,1 % des participants ayant reçu leurs deux doses dans l'intervalle de 4 à 12 semaines (28 à 84 jours).

Les données démographiques de base étaient bien équilibrées entre le groupe vacciné par Vaxzevria et le groupe contrôle. Dans l'analyse regroupée, parmi les participants qui ont reçu le vaccin Vaxzevria avec un intervalle entre les 2 doses compris entre 4 et 12 semaines, les participants étaient répartis de la manière suivante :

- 87,0 % étaient âgés de 18 à 64 ans (dont 13,0 % de 65 ans ou plus et 2,8 % de 75 ans ou plus) ;
- 55,1 % étaient des femmes ;
- 76,2 % étaient Blancs ;
- 6,4 % étaient Noirs ;
- 3,4 % étaient Asiatiques.

Au total, 2 068 (39,3 %) participants présentaient au moins une comorbidité préexistante (définie par un IMC ≥ 30 kg/m², 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 Vaxzevria a réduit de manière significative l'incidence de covid 19 par rapport au groupe contrôle (Tableau 6).

Tableau 6 - efficacité de Vaxzevria contre la covid 19 ^a des études COV002 et COV003.

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)

a : le paramètre d'efficacité était basé sur les cas confirmés de covid 19 chez les sujets âgés de 18 ans et plus qui étaient séronégatifs au départ, qui avaient reçu deux doses et qui étaient à l'étude ≥ 15 jours après la deuxième dose ;

b : IC non ajusté pour la multiplicité.

L'efficacité du vaccin était de 62,6 % (IC 95 % : 50,9 ; 71,5) chez les participants ayant reçu les deux doses recommandées quel que soit l'intervalle entre les administrations (allant de 3 à 23 semaines), dans une analyse pré-spécifiée.

En ce qui concerne l'hospitalisation pour covid 19 (classement de l'OMS par catégorie de gravité ≥ 4), il y avait zéro cas (0,0 % ; N = 5 258) d'hospitalisation pour covid 19 chez les participants ayant reçu deux doses du vaccin (≥ 15 jours après la seconde dose), contre 8 cas (0,2 % ; N=5 210) dans le groupe contrôle, dont un cas grave (classement de l'OMS par degré de gravité ≥ 6) dans le groupe contrôle. Chez tous les participants ayant reçu au moins une dose, à partir de 22 jours après la dose 1, on a enregistré zéro cas (0,0 %, N = 8 032) d'hospitalisation pour covid 19 chez les

participants ayant reçu le vaccin contre 14 cas (0,2 %, N = 8 026), dont un décès, dans le groupe contrôle.

Les participants qui avaient une ou plusieurs comorbidités ont présenté une efficacité vaccinale de 58,3 % (IC 95 % : 33,6 ; 73,9) ; 25 (1,2 %) vs 60 (2,9 %) cas de COVID-19 pour Vaxzevria (N = 2 068) et le produit témoin (N = 2 040), respectivement ; ce qui était similaire à l'efficacité vaccinale observée dans l'ensemble de la population.

Les données montrent que la protection commence environ 3 semaines après la première dose de vaccin et persiste jusqu'à 12 semaines. Comme cela est précisé dans la rubrique "Mises en garde et précautions d'emploi", une seconde dose doit être administrée à un intervalle de 4 à 12 semaines après la première dose.

- IMMUNOGENICITE APRES LA DOSE DE RAPPEL

Étude D7220C00001, immunogénicité d'une dose de rappel (troisième dose) après une primovaccination avec Vaxzevria ou avec un vaccin ARNm contre le COVID-19.

L'étude D7220C00001 est une étude de phase II/III partiellement en double aveugle, contrôlée par un traitement actif, dans laquelle 367 participants \geq 30 ans précédemment vaccinés avec Vaxzevria et 322 participants \geq 30 ans précédemment vaccinés avec un vaccin ARNm ont reçu une seule dose de rappel de Vaxzevria au moins 90 jours après avoir reçu la deuxième dose de leur cycle de primovaccination. L'immunogénicité a été évaluée chez 342 participants précédemment vaccinés avec Vaxzevria et 294 participants précédemment vaccinés avec un vaccin ARNm, qui étaient tous séronégatifs au départ.

L'efficacité de Vaxzevria administré en une seule dose de rappel chez les participants précédemment vaccinés avec Vaxzevria a été démontrée en évaluant la non-infériorité de la réponse immunitaire des titres d'anticorps pseudo-neutralisants contre la souche ancestrale par rapport à celle induite par une primovaccination à 2 doses dans un sous-ensemble de participants appariés dans l'étude D8110C00001.

La non-infériorité du rapport MGT a été démontrée en comparant les titres d'anticorps pseudo- neutralisants 28 jours après la dose de rappel aux titres 28 jours après le cycle de primovaccination (voir tableau 7).

Tableau 7 - titres d'anticorps neutralisants contre la souche ancestrale après une dose de rappel de Vaxzevria chez les participants précédemment vaccinés avec Vaxzevria.

	28 jours après le cycle de primovaccination avec Vaxzevria ^a	28 jours après la dose de rappel	Ratio MGT ^b	Atteinte de l'objectif de non-infériorité (O/N)
n	508	327	327/508	
MGT ^c	242,80	248,89	1,03	O ^d
(IC 95%)	(224,82 ; 262,23)	(229,53 ; 269,89)	(0,92 ; 1,15)	

a : basé sur les analyses d'une cohorte appariée de participants à l'étude D8110C00001 ;

b : MGT 28 jours après la dose de rappel à MGT 28 jours après la deuxième dose du cycle de primovaccination ;

c : les résultats rapportés ont été ajustés à l'aide d'un modèle ANCOVA comprenant des termes à effet fixe pour la fenêtre de visite, le temps écoulé depuis la vaccination précédente (pour le rappel), les comorbidités de base, le sexe, l'âge et un effet de sujet aléatoire ;

d : la non-infériorité a été démontrée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du rapport MGT du groupe de comparaison et du groupe de référence est > 0,67.

Vaxzevria s'est également avéré efficace en induisant des réponses en anticorps chez les participants qui avaient déjà reçu une primovaccination avec un vaccin à ARNm. Chez ces participants, une seule dose de rappel de Vaxzevria a induit une augmentation des réponses humores, avec une augmentation de la moyenne géométrique des titres des anticorps neutralisants (GMFR) de 3,77 (IC 95 % : 3,26 ;

4,37) contre la souche ancestrale entre la période précédant le rappel et les 28 jours suivant la dose de rappel.[17]

III-8-MODERNA

III-8-1-DESCRIPTION

Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) anti-covid 19, dispersion pour injection. Autres dénominations : Moderna mRNA-1273 ; Spikevax monovalent 100 µg.

III-8-2-CLASSE

Inerte

- ARN

III-8-3-COMPOSITION

III-8.3.1. ANTIGENE

III-8.3.1.1. SPIKEVAX 0,2 MG/ML, DISPERSION INJECTABLE :

Flacon multidose (capsule amovible rouge)

Maximum de 10 doses de 0,5 mL chacune.

Une dose de 0,5 mL : 100 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm contre la covid 19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques) ;

- Maximum de 20 doses de 0,25 mL chacune.

Une dose de 0,25 mL : 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm contre la covid 19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

III-8.3.1.2. SPIKEVAX 0,1 MG/ML, DISPERSION INJECTABLE

Flacon multidose (capsule amovible bleue)

- 5 doses de 0,5mL chacune.

Une dose de 0,5 mL : 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm contre la covid 19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques) ;

Flacon multidose (capsule amovible bleue)

- Maximum de 10 doses de 0,25mL chacune.

Une dose de 0,25 mL : 25 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm contre la covid 19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

III-8.3.1.3. SPIKEVAX 50 MICROGRAMMES, DISPERSION INJECTABLE

1-Seringue préremplie

- Une dose de 0,5 mL : 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm contre la covid 19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques). Réservé à un usage unique. Ne pas utiliser la seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 mL.

L'élasoméran est un ARN messenger simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Original).

2-Excipients

- SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécyloxy)hexyl]amino)octanoate)

- 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 Spikevax ne contient pas de conservateur.

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

III-8-4-CONSERVATION

1. Flacon multidose non ouvert (Spikevax 0,2 mg/mL, dispersion injectable (capsule rouge) et Spikevax 0,1 mg/mL, dispersion injectable) (capsule bleue)

- Durée de conservation : 9 mois entre -50 °C et -15 °C.
- Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorti du congélateur, le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum.
- Pendant cette période, il peut être transporté pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique "Manipulation").
- La stabilité physicochimique des flacons de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière, le flacon non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.
- Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.
- Le flacon de vaccin 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 multidose après prélèvement de la première dose (Spikevax 0,2 mg/mL, dispersion injectable (capsule rouge) et Spikevax 0,1 mg/mL, dispersion injectable (capsule bleue))

- La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et
 - 25 °C après prélèvement de la première dose (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C, y compris la période autorisée 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. Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

- Durée de conservation : 9 mois entre -50 °C et -15 °C.
- Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorties du congélateur, les seringues préremplies peuvent être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum (voir rubrique "Manipulation").
 - La stabilité physicochimique des seringues préremplies non ouvertes a également été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, à condition qu'une fois décongelée et conservée à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière, la seringue préremplie non ouverte soit utilisée dans les 14 jours maximum (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.
 - Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.
 - Les seringues préremplies peuvent être conservées à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

III-8-5-MECANISME D'ACTION

Spikevax (élasoméran) contient un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non répliatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la covid 19.

III-8-6-POSOLOGIE

Concerne uniquement Spikevax 0,2 mg/mL, dispersion injectable (capsule rouge)

III-8-6-1- PRIMO-VACCINATION

III-8-6-1.1. PERSONNES AGEES DE 12 ANS ET PLUS

- 2 (deux) doses (0,5 mL chacune contenant 100 microgrammes d'ARNm).
- Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques "Mises en garde et précautions d'emploi" et "Pharmacodynamie").

Pour la primovaccination des personnes de 12 ans et plus, seul le flacon dosé à 0,2 mg/mL doit être utilisé.

III-8-6-1.2. ENFANTS DE 6 ANS A 11 ANS

- 2 (deux) doses (0,25 mL chacune, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit la moitié de la dose administrée pour la primo-vaccination des personnes de 12 ans et plus).
- Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques "Mises en garde et précautions d'emploi" et "Pharmacodynamie").

1.2. Enfants de 6 mois à 5 ans

Pour la primovaccination des personnes de 6 mois à 5 ans, seul le flacon dosé à 0,1 mg/mL doit être utilisé. Voir Spikevax 0,1 mg/mL.

2. Doses de rappel

2.1 Personnes âgées de 12 ans et plus

- 1 (une) dose de 0,25 mL, contenant 50 microgrammes d'ARNm.
- Spikevax peut être utilisé pour la dose de rappel chez les personnes de 12 ans et plus dont la primo-vaccination a été réalisée avec Spikevax ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, au moins 3 mois après la primo-vaccination (voir rubrique "Pharmacodynamie").

2.2 Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

III-8-7 -MODE D'ADMINISTRATION

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras) ou, chez les nourrissons et les jeunes enfants, la partie antéro-latérale de la cuisse.

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.

Pour les précautions à prendre avant d'administrer le vaccin, voir la rubrique "Mises en garde et précautions d'emploi".

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique "Manipulation".

III-8-8- CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés rubrique "Composition".

Selon le Décret n° 2021-1059 du 7 août 2021, modifié par le Décret n° 2021-1413 du 29 octobre 2021, les cas de contre-indication médicale faisant obstacle à la vaccination contre la covid 19 sont les suivants.

1° Contre-indications inscrites dans le résumé des caractéristiques du produit

- Antécédent d'allergie documentée (avis allergologue) à un des composants du vaccin en particulier polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée aux polysorbates.
- Réaction anaphylaxique au moins de grade 2 (atteinte au moins de 2 organes) à une première injection d'un vaccin contre la covid posée après expertise allergologique.
- Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (contre-indication commune au vaccin Vaxzevria et au vaccin Janssen).

- Personnes qui ont présenté un syndrome thrombotique et thrombocytopénique (STT) suite à la vaccination par Vaxzevria.

2° Recommandation médicale de ne pas initier une vaccination (première dose)

- Syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) post covid 19.
- Myocardites ou myo-péricardites associées à une infection par SARS-CoV-2.

3° Une recommandation établie après concertation médicale pluridisciplinaire de ne pas effectuer la seconde dose de vaccin suite à la survenue d'un effet indésirable d'intensité sévère ou grave attribué à la première dose de vaccin signalé au système de pharmacovigilance (par exemple : la survenue de myocardite, de syndrome de Guillain-Barré...).

4° Une recommandation établie par un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) ou un Centre de Compétence Maladies Rares (CCMR) après concertation médicale pluridisciplinaire (avis collégial) de ne pas initier la vaccination contre la covid19.

5° Situations de contre-indication temporaire à la vaccination contre la covid 19

- Traitement par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2.
- Myocardites ou péricardites d'étiologie non liée à une infection par SARS-CoV-2, survenues antérieurement à la vaccination et toujours évolutives.

La procédure à suivre en cas de contre-indication à la vaccination contre la covid 19 est indiquée sur le site de l'assurance maladie. Le certificat de contre-indication (cerfa n° 16183*02) peut être délivré par tout médecin, généraliste ou spécialiste, inscrit à l'Ordre. Il permet de déroger à l'obligation vaccinale professionnelle.

III-8-9- GROSSESSE

Un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise-

bas ou le développement post-natal (voir rubrique "Autres informations / Données de sécurité préclinique"). Spikevax peut être utilisé pendant la grossesse.

III-8-10-FERTILITÉ

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

III-8-11- ALLAITEMENT

Aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Spikevax chez la femme allaitante est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax peut être utilisé pendant l'allaitement.

III-8-12-EFFETS INDESIRABLES

Liste récapitulative des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo :

- 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans
- 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans
- 4 002 enfants âgés de 6 à 11 ans
- 6 388 enfants âgés de 6 mois à 5 ans
- et l'expérience post-commercialisation.

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très fréquent : lymphadénopathie ¹.

Affections du système immunitaire

- Indéterminée : anaphylaxie, hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Très fréquent : diminution de l'appétit ².

Affections psychiatriques

- Très fréquent : irritabilité / pleurs ².

Affections du système nerveux

- Très fréquent : céphalées, somnolence ².
- Peu fréquent : vertiges.
- Rare : paralysie faciale périphérique aiguë ³, hypoesthésie.

Affections cardiaques

- Très rare : myocardite et péricardite.

Affections gastro-intestinales

- Très fréquent : nausées, vomissements.
- Fréquent : diarrhées.
- Peu fréquent : douleur abdominale ⁴.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

- Fréquent : éruption cutanée.
- Peu fréquent : urticaire ⁵.
- Indéterminée : érythème polymorphe.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

- Très fréquent : arthralgies, myalgies.

Affections des organes de reproduction et du sein

- Indéterminée : saignements menstruels abondants ⁸. **(Ajout lors de la mise à**

jour du 05/12/22)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

- Fréquent : urticaire ou éruption au site d'injection, démangeaison au site d'injection, réaction retardée au site d'injection ⁶.
- Peu fréquent : prurit au site d'injection.
- Rare : gonflement du visage ⁷.
- Indéterminée : gonflement important du membre ayant reçu la dose de vaccin.

III-8-13- EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE

1.Efficacité clinique et Immunogénicité chez les adultes

A/Efficacité clinique

L'efficacité de Spikevax 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 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,6% à 96,5 %).

En outre, des analyses de sous-groupes du paramètre d'efficacité principal ont montré des estimations de points d'efficacité similaires entre les sexes, les groupes ethniques et les participants présentant des comorbidités médicales associées à un risque élevé de covid 19 grave.

B/ Immunogénicité chez les adultes – après la dose de rappel (0,25 mL, 50 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont évalués dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée chez des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 mL, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 149 de ces participants (population per protocole) ont reçu une seule dose de rappel (0,25 mL, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de primovaccination. Il a été montré qu'une seule dose de rappel (0,25 mL, 50 microgrammes) a induit une augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) d'un facteur 12,99 (IC à 95 % : 11,04, 15,29) entre avant la dose de rappel et 28 jours après la dose de rappel. La

GMFR des titres d'anticorps neutralisants était d'un facteur 1,53 (IC à 95 % : 1,32, 1,77) en comparant la réponse 28 jours après la deuxième dose (primovaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

C/ Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la Covid 19 chez les adultes

Les données d'immunogénicité sont uniquement disponibles à court terme ; la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour.

D/ Sécurité et immunogénicité de sept vaccins contre la Covid 19 utilisés pour la troisième dose (rappel) au Royaume-Uni

COV-BOOST est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, menée à l'initiative de l'investigateur, évaluant la troisième dose de vaccination (rappel) contre la Covid 19, avec un sous- groupe visant à évaluer l'immunologie de façon détaillée. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus, en bonne santé physique (les comorbidités légères à modérées bien contrôlées étaient autorisées), ayant reçu deux doses de vaccins Pfizer–BioNTech ou Oxford–AstraZeneca (première dose en décembre 2020, janvier 2021 ou février 2021) et ayant reçu la deuxième dose au moins 84 jours auparavant au moment de l'inclusion. Spikevax a boosté les réponses des anticorps et des anticorps neutralisants et a été bien toléré, indépendamment de la primovaccination reçue. La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par le test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 28 après la dose de rappel.

2. Efficacité clinique et Immunogénicité chez les enfants de 6 ans à 11 ans

A/Efficacité clinique

L'étude pédiatrique est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 4 011 participants a été randomisé selon un rapport de 3:1 pour recevoir 2 doses de Spikevax ou de placebo à base de sérum physiologique à 1 mois d'intervalle.

Une analyse secondaire de l'efficacité évaluant les cas confirmés de covid 19 accumulés jusqu'à la date de l'analyse des données du 10 novembre 2021 a été effectuée sur 3 497 participants ayant reçu deux doses (0,25 mL à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 2 644) ou de placebo (n = 853) et qui présentaient un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu le placebo.

La covid 19 a été définie par une covid 19 symptomatique survenue 14 jours après la deuxième dose, nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire.

Trois cas de covid 19 (0,1 %) ont été observés dans le groupe Spikevax et quatre cas de covid 19 (0,5 %) dans le groupe placebo.

B/ Immunogénicité chez les enfants de 6 ans à 11 ans

Une analyse évaluant les titres neutralisant à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans un sous-groupe incluant des enfants âgés de 6 à 11 ans (n = 319) inclus dans l'étude pédiatrique et chez des participants de 18 à 25 ans (n = 295) inclus dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 à 11 ans comparés à ceux des adultes de 18 à 25 ans était de 1,239 (IC à 95 % : 1,072 ; 1,432). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,1 % (IC à 95 % : -1,9 ; 2,1). Les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

C/Immunogénicité chez les enfants de 6 à 11 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était d'extrapoler l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 12 à 17 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à cette étude, où une

efficacité de 93 % a été démontrée. Une dose de rappel de Spikevax 25 microgrammes est considérée efficace si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, seroresponse rate]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (MGC et SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-groupe de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 6 à 11 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 6 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 95 participants de l'étude chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant reçu une dose de rappel, ainsi qu'un sous-groupe aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes ayant reçu deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus dans la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 respectivement avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel.

Chez les 95 participants, la MGC des anticorps neutralisants du jour 29 après la dose de rappel était de 5847,5 (IC à 95 % : 4999,6 ; 6839,1). La SRR était de 100 (IC à 95 % : 95,9 ; 100,0). Les taux sériques d'anticorps neutralisants des enfants de 6 à 11 ans du sous-groupe d'immunogénicité per protocole, qui étaient séronégatifs au SARS-CoV-2 avant le rappel, ont été comparés aux résultats obtenus chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans). Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel comparé à la MGC du jour 57 chez les jeunes adultes était de 4,2 (IC à 95 % [3,5 ; 5,0]), atteignant les critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -3,5 ; 2,4), atteignant ainsi les critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été atteints, permettant ainsi l'extrapolation de l'efficacité de la dose de rappel. La rapidité de la réponse post-dose de rappel observable dans les 4 semaines suivant

l'administration du rappel témoigne de la robustesse de la réponse après primovaccination par Spikevax.[18]

III-9 JANSSEN & JANSSEN

III-9-1-Description

Vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliatif (adénovirus). Autres dénominations : Ad26COV2.S ; JMJ Vaccine ; Janssen COVID-19 Vaccine ; COVID-19 Vaccine Janssen ; J&J COVID-19 Vaccine.

9-2-Classe

Vivant

- Vecteur viral vivant non répliatif

III-9-3-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.

* : produit dans la lignée cellulaire PER.C6 TetR et par la technologie de l'ADN recombinant.

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

III-9-4-CONSERVATION

1. Flacon non ouvert

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

Une fois retiré du congélateur, le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant une seule période allant jusqu'à 11 mois, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).

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

2. Flacon ouvert (après la première ponction du flacon)

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

III-9-5-MECANISME 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.

III-9-6-POSOLOGIE

A/ PRIMOVACCINATION

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.

B/ DOSE DE RAPPEL

Une dose de rappel (deuxième dose) de 0,5 mL de JCOVDEN peut être administrée par voie intramusculaire au moins 2 mois après la primovaccination chez les individus âgés de 18 ans et plus

III-9-7-MODE D'ADMINISTRATION

Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire stricte, de préférence dans le muscle deltoïde.

III-9-8-CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Composition".

Antécédents de thrombose confirmée avec syndrome de thrombocytopénie (STT) après une vaccination avec l'un des vaccins contre la covid 19 (voir également la rubrique "Mises en garde et précautions d'emploi").

Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (SFC)

III-9-9-GROSSESSE

Il existe des données limitées sur l'utilisation de JCOVDEN chez la femme enceinte. Les études effectuées avec JCOVDEN chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryono-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique "Autres informations / Données de sécurité préclinique").

L'administration de JCOVDEN pendant la grossesse doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

III-9-10-FERTILITÉ

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique "Autres informations / Données de sécurité préclinique").

III-9-11-ALLAITEMENT

On ignore si ce vaccin est excrété dans le lait maternel.

III-9-12- EFFETS INDESIRABLES

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans l'analyse principale poolée ou à partir de sources postérieures à la commercialisation sont classés par classe de systèmes d'organes MedDRA. 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 estimée à partir des données disponibles).

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

3. Effets indésirables rapportés après la vaccination avec le vaccin JCOVDEN

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Rare : lymphadénopathie.
- Fréquence indéterminée : thrombo-cytopenie immunitaire.

Troubles du système immunitaire

- Rare : urticaire, hypersensibilité ¹.
- Fréquence indéterminée : anaphylaxie ².

Troubles du système nerveux

- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : sensation vertigineuse, tremblements.
- Rare : paresthésie, hypoesthésie, paralysie faciale (incluant la paralysie de Bell).
- Très rare : syndrome de Guillain-Barré.
- Fréquence indéterminée : myélite transverse.

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 ; vasculite des petits vaisseaux cutanés.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- Peu fréquent : toux, douleur oropharyngée, éternuement.

Troubles gastro-intestinaux

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Peu fréquent : rash,
- Rare : hyperhidrose.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

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

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.

1 : l'hypersensibilité désigne les réactions allergiques de la peau et du tissu sous-cutané ;

2 : cas reçus d'une étude ouverte en cours en Afrique du Sud.

III-9-13 -EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE

III-9-13 -1-EFFICACITE D'UNE PRIMO-VACCINATION EN DOSE UNIQUE

Une analyse principale (date butoir : 22 janvier 2021) d'une étude multicentrique de Phase 3, randomisée, en double aveugle, 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 JCOVDEN 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 JCOVDEN ou de placebo. Un total de 21 895 adultes ont reçu JCOVDEN, 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.

Tableau 7: 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.

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	-

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.

III-9-13-2-EFFICACITE DE DEUX DOSES DE JCOVDEN ADMINISTREES A 2 MOIS D'INTERVALLE

L'analyse finale (date butoir : 25 juin 2021) d'une étude de Phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (COV3009) a été menée en Amérique du Nord, en Amérique Latine, en Afrique, en Europe et en Asie afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de 2 doses de JCOVDEN administrées à un intervalle de 56 jours. L'étude a exclu les participants avec un dysfonctionnement du système immunitaire résultant d'une affection clinique, ceux ayant reçu des traitements immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes. Les participants

ayant une infection VIH stable 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 31 300 participants ont été randomisés pendant la phase de double aveugle de l'étude. Au total, 14 492 (46,3%) participants ont été inclus dans la population d'efficacité per-protocole (7 484 participants ont reçu JCOVDEN et 7 008 participants ont reçu le placebo). Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 36 jours (intervalle : 0-172 jours) après la vaccination.

Les données démographiques et les données à l'inclusion étaient similaires chez les participants ayant reçu au moins deux doses de JCOVDEN et chez ceux ayant reçu le placebo. Dans la population de l'analyse principale d'efficacité, l'âge médian des participants ayant reçu 2 doses de JCOVDEN était de 50,0 ans (extrêmes : 18 à 99 ans); 87,0 % (N=6 512) d'entre eux étaient âgés de 18 à 64 ans [avec 13,0 % (N=972) âgés de 65 ans ou plus et 1,9 % (N=144) âgés de 75 ans ou plus]; 45,4 % des participants étaient des femmes; 37,5 % vivaient en Amérique du Nord (Etats-Unis), 51,0 % en Europe (incluant le Royaume-Uni), 5,4 % en Afrique du Sud, 1,9 % aux Philippines et 4,2 % en Amérique Latine. Un total de 2 747 (36,7 %) participants présentait à l'inclusion au moins une comorbidité pré-existante associée à un risque accru de progression vers une forme sévère de covid 19. Les comorbidités incluaient : obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m² (24,6 %), hypertension (8,9 %), apnée du sommeil (6,7 %), diabète de type 2 (5,2 %), affections cardiaques graves (3,6 %), asthme (1,7 %) et infection VIH stable/bien contrôlée (1,3 %). Les autres comorbidités étaient présentes chez ≤ 1 % des participants.

L'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de la COVID-19 et sévères de la covid 19 est présentée dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 8: analyses de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques (a) et sévères (b) de la covid 19 – 14 jours après la dose de rappel (deuxième dose).

Critère	COVID-19 Vaccine Janssen N = 7 484 ^c		Placebo N = 7 008 ^c		% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %) ^d
	Cas de COVID-19 (n)	Personnes-années	Cas de COVID-19 (n)	Personnes-années	
Formes symptomatiques de la COVID-19	14	1 730,0	52	1 595,0	75,2 (54,6; 87,3)
Formes sévères de la COVID-19	0	1 730,7	8 ^e	1 598,9	100 (32,6; 100,0)

a : les formes symptomatiques de la covid 19 nécessitent 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 ;

b : la détermination finale des cas de covid 19 sévères a été effectuée par un comité d'adjudication indépendant qui a aussi défini la sévérité de la maladie conformément à la définition de la ligne directrice de la FDA ;

c : population d'efficacité per protocole ;

d : les intervalles de confiance étaient ajustés pour prendre en compte le contrôle d'erreurs de type I pour tests multiples ;

e : sur les 8 participants atteints d'une maladie sévère, 1 a été admis dans une unité de soins intensifs.

Les résultats des analyses finales des variants pour lesquels suffisamment de cas étaient disponibles pour des interprétations significatives (Alpha [B.1.1.7]) et Mu [B.1.621]) ont montré qu'après la première dose de JCOVDEN, l'efficacité contre ces 2 variants 14 jours après la première dose (Jour 15-Jour 56) était de 73,2 % (IC à 95 % : 48,4; 87,1) et 38,6 % (IC à 95 % : -43,9; 75,1) respectivement. Après la deuxième dose (\geq 71 jours), l'efficacité contre le variant Alpha et Mu était de 83,7 % (IC à 95 % : 43,8; 97,0) et 53,9 % (IC à 95 % : -48,0; 87,6), respectivement. Il n'y a eu que 7 cas Delta (respectivement 4 dans le groupe JCOVDEN et 3 dans le groupe placebo). Il n'y a eu

aucun cas d'infection par la souche sauvage tant dans le groupe JCOVDEN que dans le groupe placebo pendant le suivi de 14 jours après la dose de rappel (≥ 71 jours).

L'efficacité vaccinale contre les infections asymptomatiques au moins 14 jours après la seconde vaccination était de 34,2% (IC à 95% : -6,4 ; 59,8).

III-9-13 -3- IMMUNOGENICITE D'UNE DOSE DE RAPPEL (DEUXIEME DOSE) APRES PRIMO-VACCINATION PAR JCOVDEN

Il convient de noter qu'il n'y a pas de corrélat de protection immunitaire établi. Dans l'étude de Phase 2 (COV2001), les participants âgés de 18 à 55 ans et de 65 ans et plus ont reçu une dose de rappel de JCOVDEN environ 2 mois après la primo-vaccination. L'immunogénicité a été évaluée en mesurant les anticorps neutralisants de la souche Victoria/1/2020 du SARS-CoV-2 en utilisant un test validé de neutralisation du virus sauvage (wtVNA).

Les données d'immunogénicité sont disponibles chez 39 participants, dont 15 étaient âgés de 65 ans et plus, et sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 9: neutralisation du virus sauvage de la souche VICTORIA-VNA/1/2020* du SARS- CoV-2 (IC 50), Groupe 1 de l'étude COV2001, Population d'immunogénicité per protocole **.

	Inclusion (Jour 1)	28 jours après la primo-vaccination (Jour 29)	Avant la dose de rappel (Jour 57)	14 jours après la dose de rappel (Jour 71)	28 jours après la dose de rappel (Jour 85)
N	38	39	39	39	38
Moyenne géométrique des titres (IC à 95 %)	<LIQ (<LIQ, <LIQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	518 (354; 758)	424 (301; 597)
Augmentation de la moyenne géométrique (IC à 95 %) avant la dose de rappel	Non applicable	Non applicable	Non applicable	2,3 (1,7; 3,1)	1,8 (1,4; 2,4)

* : la souche Victoria/1/2020 est considérée comme la souche de référence.
** : population PPI : la population d'immunogénicité per protocole inclut tous les participants randomisés et vaccinés dont les données d'immunogénicité sont disponibles en excluant les participants ayant des déviations au protocole importantes pouvant impacter les résultats de l'immunogénicité. De plus, les échantillons obtenus après des vaccinations manquées ou des participants présentant une infection naturelle par le SARS-CoV-2 après l'inclusion (le cas échéant) ont été exclus de l'analyse.

Des augmentations des niveaux d'anticorps neutralisants (wtVNA) et d'anticorps de liaison S (méthode immuno-enzymatique) contre la souche sauvage de SARS-CoV-2 ont également été observées dans les études COV1001, COV1002 et COV2001 chez un nombre limité de participants après une dose de rappel administrée à 2, 3 et 6 mois, comparativement aux valeurs avant rappel. Dans l'ensemble, l'augmentation des moyennes géométriques des titres (MGT) avant le rappel jusqu'à 1 mois après le rappel variait de 1,5 à 4,4 fois pour les anticorps neutralisants et de 2,5 à 5,8 fois pour les anticorps de liaison. Une diminution des niveaux d'anticorps de 2 fois a été observée à 4 mois après la dose de rappel à 2 mois, comparativement à 1 mois après la dose de rappel à 2 mois. Les niveaux d'anticorps étaient toujours plus élevés que les niveaux d'anticorps après une dose unique, au même temps de mesure. Ces données justifient l'administration d'une dose de rappel à un intervalle de 2 mois ou plus après la primo-vaccination.

III-9-13 -4- IMMUNOGENICITE D'UNE DOSE DE RAPPEL APRES PRIMO-VACCINATION PAR UN VACCIN A ARNM CONTRE LA CONTRE LA COVID 19

L'étude COV-BOOST est une étude multicentrique, randomisée, de Phase 2, initiée par des investigateurs (NCT73765130) menée au Royaume-Uni pour évaluer une vaccination de rappel contre la covid 19. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus. Une cohorte de participants avait reçu deux doses de Comirnaty (N = 89), suivies d'une dose de rappel de JCOVDEN. L'intervalle médian était de 106 (EIQ : 91-144) jours entre la deuxième dose et la dose de rappel. JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps de liaison (N = 88), en anticorps neutralisants du pseudovirus (N

= 77) et en anticorps neutralisants du virus sauvage (N = 21) contre la souche de référence, telles qu'observées au Jour 28. Au Jour 84 après le rappel, les MGT étaient toujours supérieures aux valeurs avant le rappel. De plus, JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps neutralisants du pseudovirus contre le variant Delta évaluées au Jour 28 (N = 89).

DMID-21-0012, une étude clinique indépendante de Phase 1/2 (NCT04889209), en ouvert, menée aux Etats-Unis, a évalué une dose de rappel hétérologue de JCOVDEN. En raison de la taille limitée de l'échantillon, les différences observées ne sont que descriptives. Une dose de rappel de JCOVDEN a été administrée à des adultes qui ont reçu une primo-vaccination complète par un schéma en 2 doses de Spikevax ou un schéma en 2 doses de Comirnaty au moins 12 semaines avant l'inclusion (intervalle moyen [étendue] de 20 [13-26] et 21 [12-41] semaines pour Spikevax et Comirnaty, respectivement) et qui n'ont rapporté aucun antécédent d'infection par le SARS-CoV-2. JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps de liaison et en anticorps neutralisants du pseudovirus contre la souche de référence et le variant Delta chez des individus ayant reçu une primo-vaccination par un schéma en 2 doses de Spikevax (N = 49) ou de Comirnaty (N = 50), telles qu'observées au Jour 15 après le rappel. JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps neutralisants du pseudovirus contre le variant Omicron BA.1 chez des individus ayant reçu une primo-vaccination par un schéma en 2 doses de Comirnaty (N = 50), telles qu'observées au Jour 29.[19]

III- 10 SPUTNIK V

Vaccin non utilisé en France actuellement. Modification RCP du 25/05/2022 : instauration d'une dose de rappel (voir "Posologie"). Autorisation standard (et non plus conventionnelle) depuis novembre 2022. Mise à jour du 20/03/2023 : ajout de vascularite cutanée à la liste des effets indésirables.

III-10-1-DESCRIPTION

Le vaccin Gam-COVID-Vac (Sputnik V) utilise deux vecteurs viraux incapables de se reproduire (les **adénovirus humains Ad26** pour la 1^{re} injection et **Ad5** pour la 2^e), recombinés pour exprimer l'intégralité de la **protéine Spike (S)** de SARS-CoV-2, y compris son domaine de liaison aux récepteurs ACE2 (RBD, Receptor Binding Domain).

Le choix de deux vecteurs différents repose sur la volonté de **contourner le problème de l'immunité dirigée contre le vecteur** après la 1^{re} injection, immunité qui pourrait nuire aux effets immunogènes de la 2^e injection.

Ce vaccin a été développé par le Centre national de recherche en épidémiologie et microbiologie russe (dit « **Centre Gamaleya** » du nom d'un vaccinologue soviétique élève de Louis Pasteur), qui a déjà utilisé cette technologie dans la recherche d'un vaccin contre la fièvre d'Ebola. Sa conservation à long terme et sa distribution se font à -18°C, mais **il peut être conservé entre 2 et 8°C**. Présenté sous forme liquide, il doit être administré par voie intramusculaire, en **2 injections séparées de 21 jours**.

III-10-2-CLASSE

Vivant

- Vecteur viral vivant non répliquatif

III-10-3- 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 10¹¹ particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) exprimant la protéine S.

III-10-4-MODE ACTION SPUTNIK V

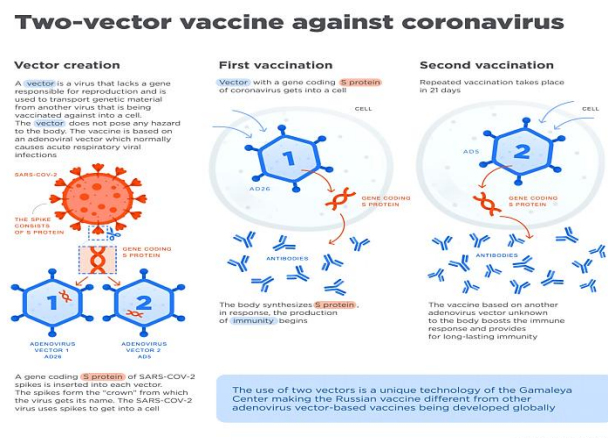


Figure 6 : mode action vaccins sputnik v

III-10-5-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.

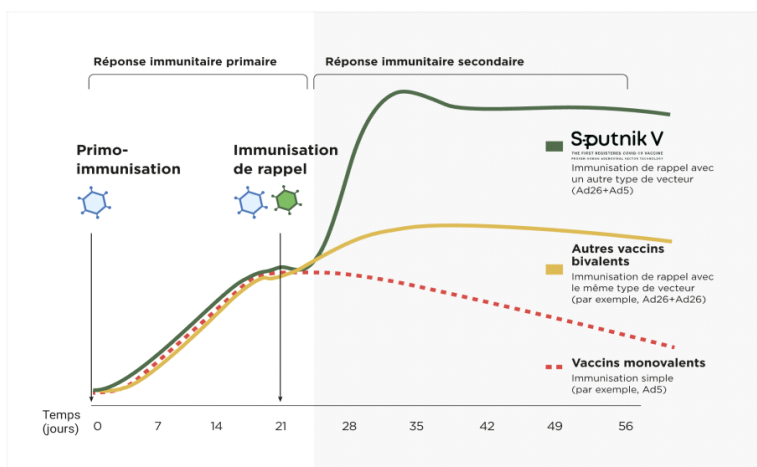


Figure 7 : Avantages de l'immunisation prime-boost (laboratoire Gamaleya)

III-10-6-MODE D'ADMINISTRATION

Ce vaccin est administré par voie intramusculaire.

III-10-7-GROSSESSE

Non évalué chez la femme enceinte.

III-10-8 -EFFETS INDESIRABLES

III-10-8 -1-ESSAI DE PHASE 1/2.

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 systémiques 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%).

III-10-8 -2-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.

III-10-9-EFFICACITE CLINIQUE ET IMMUNOGENICITE

III-10-9-1-EFFICACITE VACCINALE

A partir du 21^{ème} jour après la première dose :

- **L'efficacité globale du vaccin était de 91,6 % (IC 95% 85,6-95,2) : 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.

Ente J0 et J21, respectivement 63 et 34 cas de covid ont été confirmés dans le groupe vacciné et le groupe placebo. En incluant ces cas, l'efficacité globale du vaccin après la première dose était de 73,1 % et de 87,6 % à partir de J14. De 15 à 21 jours après la première dose, l'efficacité contre les formes modérées ou graves était de 73,6 %.

III-10-9-2-Immunogénicité

La **réponse humorale** (production d'anticorps) a été évaluée à J0 et J42. La recherche d'**IgG-anti-RBD** a été faite chez 456 participants (342 du groupe vacciné, 114 du groupe placebo). Aucun anticorps n'a été détecté à J0. A J42, les IgG-anti-RBD étaient détectées chez 98 % des vaccinés (15 % dans le groupe placebo), avec une MGT de 8 996 contre 31 dans le groupe placebo, et un taux de séroconversion de 98 % (15 % dans le groupe placebo). Les 18-30 ans produisaient plus d'anticorps que les autres tranches d'âge étudiées. La recherche d'**anticorps neutralisants** a été faite chez 100 participants (72 vaccinés et 28 dans le groupe placebo) : le taux de séroconversion pour ces anticorps était de 96 % dans le groupe vacciné et de 7 % dans le groupe placebo.

La **réponse immunitaire cellulaire** a été étudiée à J28 chez 58 participants (44 du groupe vaccin et 14 du groupe placebo). Tous les vaccinés avaient des niveaux de sécrétion d'interféron gamma significativement plus élevés lors de la stimulation par la protéine S par rapport au jour de l'administration de la première dose.[20]

III-11-SINOPHARM

III-11-1-DESCRIPTION

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

III-11-2-CLASSE

Inerte

- Entier inactivé

Adjuvant

Hydroxyde d'aluminium

Forme et présentation

Seringue préremplie de 0,5 mL.

III-11-3-COMPOSITION

IRCT20210113050024N3 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.[21]

III-11-4-MECANISME D'ACTION

Les vaccins anti-covid mis au point par les laboratoires pharmaceutiques chinois Sinopharm utilisent la plus ancienne des technologies vaccinales, à savoir celle des vaccins à virus inactivés. Concrètement, une version tuée du virus de la maladie ciblée est administrée afin de déclencher une réponse immunitaire. "On garde le pouvoir immunogène du virus en enlevant son pouvoir pathogène que l'on inactive par différentes méthodes (chaleur, produits chimiques) pour qu'il ne soit plus virulent, qu'il

n'entraîne plus la maladie contre laquelle le vaccin est administré, mais qu'il déclenche une réponse immunitaire par la fabrication d'anticorps.[22]

III-11-5-POSOLOGIE

Deux doses : J0, J21

III-11-6- MODE D'ADMINISTRATION

Ce vaccin est administré par voie intramusculaire.[23]

III-11-7- GROSSESSE

l'efficacité réelle du vaccin de Sinopharm chez les femmes enceintes soit comparable à celle observée chez les femmes du même âge qui ne sont pas enceintes.

L'OMS ne recommande pas de procéder à un test de grossesse avant la vaccination. Elle ne préconise pas non plus de retarder ou d'envisager d'interrompre une grossesse en raison de la vaccination.

III-11-8- ALLAITEMENT

L'efficacité réelle du vaccin chez les femmes qui allaitent est probablement semblable à son efficacité réelle chez les autres adultes. L'OMS recommande l'utilisation du vaccin de Sinopharm chez les femmes qui allaitent comme chez les autres adultes. Elle ne recommande pas d'interrompre l'allaitement à la suite de la vaccination.[24]

III-11-9-EFFETS INDESIRABLES

Résultats de l'essai clinique de phase 1/2.

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.[25]

IV- ACTUALITES DES VACCINS ANTI-COVID 19

IV- 1-AMPLEUR DES EFFETS SECONDAIRES DES VACCINS ANTI-COVID 19

Vaccins contre le Covid-19 : après deux ans, que savons-nous des résultats et des effets secondaires?[26]

Depuis lors, 13 milliards de doses ont été administrées dans le monde, y compris les rappels et les vaccins actualisés, qui protègent des derniers variants du coronavirus. Qu'avons-nous appris au cours de ces deux années ? Que révèlent les données sur l'efficacité des vaccins ? Et que sait-on des effets secondaires ?

Les recherches montrent que les vaccins approuvés contre le Covid-19 ont été les principaux responsables de la limitation des hospitalisations et des décès dans le monde. Sans eux, le nombre de personnes touchées par la crise sanitaire serait bien plus élevé.

En outre, les effets secondaires les plus graves sont considérés comme étant rares par les institutions de santé publique.

Examinons maintenant ce qui se cache derrière ces affirmations.

Depuis que les doses ont commencé à atteindre de larges populations, les taux d'hospitalisation et de décès liés au coronavirus ont considérablement diminué dans le monde.

Même avec l'apparition de variants plus transmissibles comme l'Omicron, la vaccination a permis d'éviter que la plupart des gens ne tombent gravement malades ou ne meurent.

Dans une enquête publiée le 13 décembre décembre 2022 , le Commonwealth Fund a invité des scientifiques de l'école de santé publique de l'université de Yale, aux États-Unis, à répondre à une question cruciale : **"Que se serait-il passé si nous n'avions pas eu de vaccins contre le Covid-19 ?"**

Les résultats indiquent que les États-Unis auraient dû faire face à 18,5 millions d'hospitalisations et à 3,2 millions de décès supplémentaires résultant du Covid-19 au cours des deux dernières années. En outre, ils montrent que le programme de vaccination américain a permis d'économiser 1,15 trillion de dollars en frais médicaux - le montant qui aurait été nécessaire pour le traitement des cas supplémentaires de l'infection.

"Depuis le 12 décembre 2020, 82 millions d'infections, 4,8 millions d'hospitalisations et 798 000 décès ont été signalés aux États-Unis. En d'autres termes, sans la vaccination, les États-Unis auraient connu 1,5 fois plus d'infections, 3,8 fois plus d'hospitalisations et 4,1 fois plus de décès", indiquent les auteurs.

IV- 2- LA RELATION ENTRE NOMBRE DE DECES ET ANTI COVID 19 VACCINS

Nombre de décès à la suite de vaccins contre la COVID-19 qui ont fait l'objet d'une enquête et qui ont été confirmés par l'Agence européenne des médicaments

L'Agence européenne des médicaments (EMA) signale que 11 448 personnes dans l'UE sont décédées après avoir reçu des vaccins contre la COVID-19[1] :

- 8 368 pour le vaccin de Pfizer BioNTech (1 345 de plus qu'en 2022);
- 1 579 pour le vaccin d'AstraZeneca;
- 1 161 pour le vaccin de Moderna;
- 339 pour le vaccin de Janssen;
- 1 pour le vaccin Nuvaxovid;
- 0 pour le vaccin traditionnel inactivé Valneva.

L'EMA fait remarquer qu'aucun lien de causalité n'a été confirmé : « Le fait qu'une personne ait eu un problème médical ou soit décédée après la vaccination ne signifie pas nécessairement que cela a été causé par le vaccin, par exemple, par des problèmes de santé non liés à la vaccination. »

Cependant, des dizaines de milliers de médecins ont signalé ces cas. Il est impossible d'exclure la possibilité que ces substances soient responsables.[27]

IV- 3- AUX CANADA

Manifestations cliniques inhabituelles à la suite de l'immunisation (Sommaire du rapport mise à jour le 9 juin 2023)

En date du 26 mai 2023, **98 194 601** doses de vaccin avaient été administrées au Canada, y compris 8 784 275 doses des vaccins bivalents. Des manifestations cliniques inhabituelles (effets secondaires) ont été signalées par **55 145** personnes, **soit environ 6 manifestations cliniques inhabituelles signalées pour chaque tranche de 10 000 personnes vaccinées.**

Des **55 145** rapports individuels, **44 239** sont considérés comme sans gravité (**0,045 % de toutes les doses administrées**) et **10 906** sont considérés comme graves (**0,011 % de toutes les doses administrées**).

Parmi ces rapports, 793 ont été déclarés après avoir reçu un vaccin bivalent; 596 sont considérés comme sans gravité (0,007 % des doses de vaccin bivalent contre la COVID-19 administrées) et 197 (0,002 % des doses de vaccin bivalent contre la COVID-19 administrées) sont considérés comme graves.

La plupart des manifestations cliniques inhabituelles sont bénignes et comprennent une douleur au point d'injection ou une légère fièvre.

Les manifestations cliniques inhabituelles graves sont **rare**s, mais possibles. Parmi ces événements, l'anaphylaxie (une réaction allergique grave), a été signalée **774** fois (1 rapport par 100, 000 doses administrées) pour tous les vaccins contre la COVID-19 au Canada. C'est la raison pour laquelle vous devez peut-être attendre un certain temps après avoir reçu le vaccin afin de recevoir un traitement en cas de réaction allergique.

Tous les rapports de déclaration des manifestations cliniques inhabituelles graves font l'objet d'une révision médicale pour déterminer s'il y a des problèmes de sécurité

qui nécessitent des mesures supplémentaires. Dans le cadre de ces processus, les partenaires provinciaux et territoriaux, l'organisme de réglementation, les réseaux de recherche et les conseillers médicaux se réunissent régulièrement. Les problèmes de sécurité imprévus sont détectés rapidement et des mesures sont prises immédiatement.

Depuis le 19 avril 2023, les systèmes et les programmes de surveillance de la Food and Drug Administration (FDA) (en anglais seulement) n'ont détecté aucun signal relatif à la sécurité concernant l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à la suite de l'administration de doses de rappel de vaccin à ARNm bivalent contre la COVID-19. De même, nous n'avons détecté aucun signal relatif à la sécurité concernant l'AVC ischémique suivant les doses de rappel de vaccin à ARNm bivalent contre la COVID-19 au Canada.

- **Des manifestations cliniques inhabituelles peuvent se produire après la vaccination contre la COVID 19, mais elles ne sont pas nécessairement liées au vaccin.**

- Les données probantes démontrent que les avantages des vaccins contre la COVID-19 continuent de l'emporter sur les risques de la maladie.

Manifestations cliniques inhabituelles d'intérêt :

A/ Le syndrome de thrombose avec thrombocytopénie (STT)

Le syndrome de thrombose avec thrombocytopénie (STT) (en anglais seulement) est caractérisé par des caillots sanguins associés à de faible taux de plaquettes. La thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV) (en anglais seulement), aussi connue sous le nom de thrombocytopénie immunitaire prothrombotique induite par le vaccin (TIPIV), est caractérisée par une thrombose avec thrombocytopénie qui est induite par un vaccin et pour laquelle il y a une présence confirmée en laboratoire d'anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (PF4).

Les chiffres et le taux ont été ajustés à la suite de la réception de renseignements supplémentaires par le Comité consultatif sur l'évaluation de la causalité (CCEC).

En date du 26 mai 2023, 86 rapports du STT ont atteint le niveau de certitude 1 à 3 de la Brighton Collaboration (en anglais seulement). Parmi les déclarations du STT :

56 rapports ont été signalés après l'administration du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca/COVISHIELD contre la COVID-19, 22 rapports ont été signalés après l'administration du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 et 8 rapports après l'administration du vaccin Spikevax de Moderna contre la COVID-19.

Pour obtenir des renseignements détaillés à propos des résultats de l'évaluation de la causalité par des experts pour un sous-ensemble de déclarations du STT, veuillez consulter la page Web du [CCEC](#).

B/ Myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de l'enveloppe du cœur) suivant la vaccination avec des vaccins à ARN messenger :

La myocardite (en anglais seulement) est une inflammation du muscle du cœur tandis que la péricardite est une inflammation de l'enveloppe du cœur.

En date du **26 mai 2023**, **1 167 rapports de myocardite/péricardite** répondaient aux critères de niveau 1 à 3 du niveau de certitude diagnostique de la [Brighton Collaboration](#) (en anglais seulement).

Parmi les rapports de myocardite/péricardite:

- 695 ont été signalés après l'administration du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech
- 445 rapports après l'administration du vaccin Spikevax de Moderna
- 16 rapports après l'administration du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca /COVISHIELD
- 4 rapports après l'administration du vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech (original et Omicron BA.4/BA.5)
- 3 rapport après l'administration du vaccin bivalent Spikevax de Moderna (original/Omicron BA.1)
- 1 rapport après l'administration du vaccin JCOVDEN de Janssen
- 1 rapport après l'administration du vaccin bivalent Spikevax de Moderna (original/Omicron BA.4/5)
- 1 cas après l'administration du vaccin Nuvoxovid de Novavax
- le nom du vaccin de 8 immunisations n'était pas précisé

Le taux de déclaration de myocardite/péricardite après la vaccination avec le vaccin Spikevax de Moderna contre la COVID-19 est plus élevé que le taux après la vaccination avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech, tous âges et tous sexes confondus.

Parmi les 695 rapports de myocardite/péricardite qui ont reçu le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (administré aux personnes de 5 ans et plus) :

- Les symptômes sont apparus entre 1 minute et 155 jours après le vaccin
- L'âge médian est de 26 ans (variant de 6 à 88 ans)
- 459 rapports ont été décelés chez des hommes [âge médian 22 ans (variant de 7 à 86 ans)], 228 chez des femmes [âge médian 39 ans (âgées de 6 à 88 ans)], le sexe de 3 personnes était « autre », et le sexe de 7 personnes n'a pas été précisé
- 268 rapports ont été signalés après la première dose de vaccin, 381 rapports après la deuxième dose de vaccin, 40 rapports après la troisième dose, 4 rapports après la quatrième dose et pour 2 cas, la dose n'était pas précisée
- Les analyses actuelles montrent que le nombre de rapports de myocardite/péricardite suivant l'administration du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech est plus élevé que ce à quoi on pourrait normalement s'attendre chez les hommes et femmes âgés de moins de 30 ans dans la population générale, et ce, particulièrement après la deuxième dose

Parmi les 445 rapports de myocardite/péricardite qui ont reçu le vaccin Spikevax de Moderna contre la COVID-19 (administré aux personnes de 6 mois et plus) :

- Les symptômes sont apparus entre 5 minutes et 113 jours après le vaccin
- L'âge médian était de 28 ans (variant de 14 à 95 ans)
- 334 cas de myocardite/péricardite ont été décelés chez des hommes [âge médian 26 ans (variant de 14 à 96 ans)], 107 chez des femmes [âge médian 35 ans (âgées de 18 à 85 ans)], le sexe de 1 personne était « autre » et le sexe de 3 personnes n'était pas précisé
- 83 rapports étaient après la première dose de vaccin, 321 rapports après la deuxième dose de vaccin, 34 rapports après la troisième dose de vaccin, 5 rapports après la quatrième dose, et dans 2 cas la dose n'étaient pas précisée

- Les analyses actuelles montrent que le nombre de rapports de myocardite/péricardite après la vaccination avec le vaccin Spikevax de Moderna est plus élevé que ce à quoi on pourrait normalement s'attendre dans la population en général, particulièrement chez les hommes et femmes âgés de moins de 40 ans et après la deuxième dose

Les preuves évoluent et les recherches relatives à une éventuelle association entre la myocardite/péricardite et les vaccins à ARN messenger se poursuivent.

C/ Les rapports de décès

La révision médicale des rapports utilisait auparavant les catégories d'évaluation du lien de causalité de l'OMS-UMC pour classer les rapports de décès. La ligne directrice sur l'évaluation du lien de causalité propre à la vaccination de l'OMS mise à jour été publiée. Ce guide d'utilisateur à jour représente plus exactement les évaluations de la causalité suivant la vaccination afin que tous les rapports de décès soient mis à jour et reclassés à l'aide du nouveau système de classification.

Des 442 rapports de décès, il n'a pas été possible d'évaluer le lien de causalité pour 115 rapports en raison de renseignements manquant (nous n'avons pas assez de renseignements pour entreprendre une évaluation du lien de causalité)

L'évaluation de la causalité préliminaire des 327 rapports restants a été possible puisqu'il y avait suffisamment de renseignements. À l'aide des données disponibles et de la ligne directrice sur l'évaluation du lien de causalité propre à la vaccination de l'OMS, nous avons déterminé que :

- 165 rapports de décès ne pouvaient pas être classés en raison du manque de renseignements disponibles (nous n'avons pas assez de renseignements pour achever l'évaluation préliminaire)

- 106 rapports de décès n'avaient pas de lien de causalité probable avec le vaccin (peu probable qu'ils aient été liés au vaccin)

- 52 rapports de décès étaient indéterminés (preuves cliniques définitives insuffisantes ou preuves cliniques conflictuelles de lien de causalité)

- 4 décès avaient un lien de causalité probable avec la vaccination (voir la page Web du [CCEC](#))[28]

IV- 4-EN FRANCE

Vaccins Covid-19 : environ 4.000 déclarations d'effets secondaires en Limousin

Depuis début 2021, c'est un afflux inédit pour le Centre régional de pharmacovigilance de Limoges qui recueille tous les signalements d'effets indésirables des médicaments. Parmi eux, un des 34 cas français de thrombose atypique liée à l'injection du vaccin AstraZeneca.

Au deuxième étage du Centre de biologie et de recherche en santé (CBRS), à deux pas du CHU de Limoges, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) est submergé par les signalements post-vaccination Covid-19 depuis janvier dernier.

Plus précisément 4.000 en quatre mois et demi (sur 283.000 personnes ayant reçu une ou deux doses de vaccin en Limousin) : un record pour cette structure qui recueille les déclarations des effets indésirables des médicaments et fait remonter ses observations à l'Agence nationale de sécurité du médicament, l'ANSM (*).

Plus de la moitié des déclarations en attente

« En temps normal, on en reçoit environ 1.200 par an, dont à peine dix notifications pour des vaccins "classiques" », compare le professeur Marie-Laure Laroche, la responsable du centre.

Sur les 4.000, le [CRPV](#) a pu en saisir 1.200 dans la base, en a traité 400 autres en attente d'enregistrement. Il lui reste plus de la moitié à gérer. « Mais on trie tous les jours les déclarations reçues, par priorité, afin de ne pas laisser passer des effets secondaires graves. Notre stock de retard concerne surtout les signalements pour des effets indésirables ordinaires. »

Des effets dits « graves » pour 25 % des déclarations

Ici, un quart des 1.600 déclarations déjà prises en compte concerne des effets dits « graves ». Une proportion semblable au niveau national.

« Cette notion de gravité est vaste, nuance le professeur Laroche. Elle englobe aussi bien les effets inattendus qu'attendus avec un caractère particulier : par exemple les syndromes grippaux causés par AstraZeneca. L'intensité des symptômes et

l'ampleur du nombre de personnes touchées, avec beaucoup d'arrêts maladie, ont justifié qu'ils soient médicalement significatifs et classés "graves". »

Un cas de thrombose de localisation atypique

Parmi les effets indésirables notables, le CRPV de Limoges a surtout enregistré un des 34 cas de thromboses de localisation atypique (cérébrale, intestinale) recensés en France, à la suite du vaccin AstraZeneca, et ayant entraîné 11 décès.

Le cas limousin n'a pas été mortel. « Cette réaction auto-immune, se manifestant par la production d'anticorps qui attaquent les plaquettes, est rare, développe la responsable du centre. On a eu d'autres déclarations de thrombose avec embolie, mais en menant notre enquête, c'est la seule situation où le vaccin était en cause. »

.À côté de ce cas marquant, **tachycardie**, zona, **hypertension artérielle**, paralysie faciale, **urticaire** font partie des autres conséquences non répertoriées dans la notice des produits. **Toute hospitalisation est aussi intégrée dans les 25 % d'effets graves.**

« Notre travail consiste à déterminer si c'est le vaccin qui est à l'origine d'un problème de santé ou s'il y a d'autres explications possibles. »

Un travail de longue haleine. « Il faut entre une demi-heure et une heure pour gérer et valider une déclaration simple », indique le professeur Laroche.

« Quand le cas est plus compliqué, cela va d'une demi-journée à une journée, le temps de **documenter le cas**, de **recontacter la personne pour qu'elle nous raconte son histoire**, d'**aller chercher des informations médicales** pour un dossier clinique complet. Il faut que tout soit précis afin de justifier une éventuelle décision sanitaire. »

Un appel à des déclarations plus ciblées

Pour effectuer cette mission, le CRPV de Limoges dispose d'un peu moins de trois équivalents temps plein de médecins et pharmaciens, d'un mi-temps de technicien de recherche clinique et d'une secrétaire à temps plein. Quelques étudiants viennent aider.

« D'ordinaire, nous prenons le temps d'envoyer un courrier de remerciement pour chaque envoi, mais là, on ne peut plus se le permettre. »

Si Marie-Laure Laroche se réjouit de la participation massive, elle appelle à des déclarations plus ciblées **sur les effets « graves, très gênants ou méconnus »**. Une pertinence nécessaire pour garantir la réactivité de la surveillance vaccinale.

Les déclarations dans le détail

Répartition géographique : 80 % des déclarations reçues par le CRPV de Limoges sont originaires de Haute-Vienne, 15 % de Corrèze et 5 % de Creuse.

Répartition par vaccin : 78 % des 1.600 déclarations traitées concernent le vaccin Pfizer, 18 % AstraZeneca et 4 % Moderna et Janssen.

Répartition par profil de déclarant : 74 % des remontées viennent de patients et 26 % de professionnels de santé.

Répartition par moyen de signalement : 25 % des déclarations reçues par le CRPV passent par le portail national mis en place par le ministère de la Santé. La majorité arrive par mail ou courrier avec l'envoi de la fiche de suivi et de déclaration d'événements indésirables éditée par le CRPV Limousin et remise à chaque patient vacciné. Une initiative locale qui a fortement incité à participer à la déclaration.[29]

Une étude cas-témoins appariés a été menée à partir des données du Système national des données de santé (SNDS) chaînées aux données des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19 (VAC-SI) et sur les tests de dépistage du SARS-CoV-2 (SI-DEP). Nous avons analysé l'ensemble des cas confirmés de myocardite et de péricardite chez des personnes âgées de 12 à 50 ans hospitalisées entre le 12 mai et le 31 octobre 2021. Chaque cas a été apparié à la date d'admission à l'hôpital sur l'âge, le sexe et le département de résidence à 10 témoins sélectionnés aléatoirement dans la population générale. Nous avons estimé les odds-ratios d'hospitalisation pour myocardite ou péricardite associés à la première et à la deuxième dose de chaque vaccin dans les 21 jours précédents, selon le sexe et l'âge.

Résultats

Entre le 12 mai et le 31 octobre 2021, 46 millions de doses de vaccins à ARNm ont été administrées à des personnes âgées de 12 à 50 ans en France, et 21 et 2,9 millions

d'entre elles respectivement ont reçu au moins une dose des vaccins BNT162b2 et mRNA-1273. Un total de 1612 cas de myocardite et 1613 de péricardite survenus chez des personnes vaccinées et non vaccinées ont été appariés à respectivement 16 120 et 16 130 témoins. Le risque de myocardite et de péricardite est augmenté au cours de la première semaine suivant l'administration des deux vaccins chez les hommes et les femmes. Le risque de myocardite est le plus marqué après la deuxième dose de mRNA-1273, avec des odds-ratios atteignant respectivement 44 [IC95%, 22-88] et 41 [12-140] parmi les hommes et les femmes âgés de 18 à 24 ans. L'excès estimé de cas de myocardite est le plus important chez les hommes entre 18 et 24 ans, atteignant 4,7 [3,8-5,8] cas pour 100 000 deuxièmes doses de BNT162b2 et 17 [13-23] cas pour 100 000 deuxièmes doses de mRNA-1273. Ces taux correspondent à un cas de myocardite attribuable à la vaccination pour l'administration de 21 100 [17 400-26 000] deuxièmes doses de BNT162b2 et 5 900 [4400-8000] deuxièmes doses de mRNA-1273. Un risque augmenté de péricardite est également retrouvé dans les 7 jours après la deuxième dose de chaque vaccin chez les hommes et les femmes âgés de 12 à 50 ans. La durée de séjour hospitalier des cas survenus après exposition récente à un vaccin à ARNm (4 jours en médiane) est équivalente à celle des non vaccinés. En revanche, séjour en réanimation, ventilation, et décès étaient moins fréquents en cas d'hospitalisation après exposition à un vaccin à ARNm.

Conclusion

Cette étude confirme et mesure l'amplitude d'un risque accru de myocardite et de péricardite dans la semaine suivant la vaccination contre le COVID-19 par les vaccins à ARNm, en particulier la deuxième dose du vaccin mRNA-1273, chez les hommes et les femmes âgés de 12 à 50 ans. Les cas de myocardite et de péricardite suivant la vaccination n'apparaissent pas plus graves que ceux survenant en dehors de la vaccination.[30]

IV- 5-EN BRESIL

"La vaccination contre le Covid a fait la différence entre mourir et survivre pour de nombreuses personnes", déclare le docteur Isabella Ballalai, vice-présidente de la Société brésilienne de vaccination (SBIM).

Le pays du docteur Ballalai, le Brésil, a été l'un des plus touchés par le virus et est un bon exemple de l'efficacité des vaccins.

Lorsque les premiers vaccins ont été approuvés, en janvier 2021, le Brésil vivait son moment le plus dramatique depuis le début de la pandémie.

Entre fin mars et début avril de l'année dernière, la moyenne quotidienne des décès causés par le Covid-19 a dépassé les 3 000, tandis que les nouvelles infections atteignaient 72 000 par jour, selon le Conseil national des secrétaires de la santé.

Au fil des semaines - et de l'augmentation du pourcentage de Brésiliens vaccinés - , le nombre de décès a commencé à baisser de façon spectaculaire.

Ces chiffres ont recommencé à augmenter en janvier 2022, avec l'arrivée du variant Omicron. Mais le pic de cette nouvelle vague a enregistré 950 décès quotidiens - soit moins d'un tiers du précédent record.

IV- 6-AUX UK

Le National Health Service (NHS) britannique souligne que "les effets secondaires graves sont très rares". Parmi les désagréments les plus courants après la vaccination, le NHS cite :

- la douleur au point d'injection ;
- la fatigue ;
- les maux de tête ;
- la douleur corporelle ;
- la fièvre ;
- la sensation de malaise ou de maladie.

Le gouvernement britannique ajoute que "la plupart de ces effets secondaires sont légers et devraient durer moins d'une semaine".

IV- 7- AUX USA

Selon le CDC, il s'agit du nombre proportionnel de cas des effets secondaires les plus graves connus à ce jour :

- anaphylaxie (une réaction allergique grave après la vaccination) : cinq cas pour un million de doses appliquées ;
- thrombose liée au vaccin Janssen : quatre cas pour un million de doses administrées ;
- syndrome de Guillain-Barré lié au vaccin Janssen : il n'y a pas de chiffres officiels, mais on a constaté une "petite augmentation" des cas chez

les hommes de plus de 50 ans ayant utilisé ce vaccin, par rapport à ceux qui ont reçu des doses Pfizer ; • myocardite et péricardite (inflammation cardiaque) chez les jeunes ayant reçu le vaccin Pfizer. De 12 à 15 ans : 70,7 cas par million de doses appliquées ; de 16 à 17 ans : 105,9 cas par million de doses appliquées ; de 18 à 24 ans : 52,4 cas par million de doses appliquées.

Le CDC rapporte que "la plupart des patients atteints de myocardite ou de péricardite, qui ont reçu des soins, ont bien répondu aux médicaments et au repos et se sont sentis mieux rapidement".

"De multiples études et examens des données des systèmes de surveillance de la sécurité continuent de montrer que les vaccins sont sûrs", poursuit-il.

En ce qui concerne les décès, les registres des États-Unis montrent que, sur les 657 millions de doses administrées dans le pays jusqu'au 7 décembre 2022, 17 800 décès ont été identifiés après la vaccination (soit 0,0027 % du total), même si l'application des doses n'a pas été identifiée comme la cause directe.

L'examen de tous ces cas par l'analyse des dossiers médicaux et des autopsies n'a permis de trouver que neuf décès associés à l'utilisation du vaccin Janssen.[31]

V- LES AFFECTIONS POST COVID-19

V-1 Une définition clinique de l'état post-COVID-19 par consensus Delphi

L'état post-COVID-19 survient chez les personnes ayant des antécédents d'infection probable ou confirmée par le SRAS-CoV-2, généralement trois mois après l'apparition de la COVID-19, avec des symptômes qui durent au moins deux mois et qui ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic. Les symptômes les plus courants sont la fatigue, l'essoufflement et le dysfonctionnement cognitif, et ont généralement un impact sur le fonctionnement quotidien. Les symptômes peuvent être nouveaux après la guérison initiale d'un épisode aigu de COVID-19 ou persister depuis la maladie initiale. Les symptômes peuvent également fluctuer ou rechuter au fil du temps.

Une définition distincte pourrait s'appliquer aux enfants.

Remarque :

Il n'y a pas de nombre minimum de symptômes requis pour le diagnostic ; des symptômes impliquant différents systèmes et groupes d'organes ont été décrits.[32]

V-2 Caractéristiques et impact de Long Covid : résultats d'une enquête en ligne

V-2-1 Introduction :

La morbidité de la pandémie de COVID-19 devient de plus en plus apparente et préoccupante. La COVID-19 longue décrit l'état d'une personne qui ne se rétablit pas pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois après une infection aiguë par le SRAS-CoV-2. Elle a été décrite et nommée pour la première fois en tant que terme générique dans le cadre d'un mouvement sur les médias sociaux au printemps 2020, lorsque de nombreuses personnes dont l'infection par le COVID-19 était soupçonnée ou confirmée ne se rétablissaient pas plusieurs semaines après l'apparition des symptômes. Une longue COVID peut survenir quelle que soit la gravité de l'infection initiale. Les mécanismes sous-jacents sont encore largement inconnus et il est donc prématuré de

qualifier toutes ces manifestations de maladie post-virale. Les données décrivant la maladie sont rares, mais commencent à émerger sur l'altération de la santé à long terme et les lésions organiques consécutives à la maladie COVID-19. Les patients luttent pour obtenir une reconnaissance, un soutien, une évaluation médicale et un traitement adéquats de leur maladie, en particulier ceux qui n'ont pas eu de preuve de leur infection en laboratoire pendant la première vague de la pandémie, lorsque les tests n'étaient pas accessibles à ceux qui n'étaient pas hospitalisés pendant la phase initiale de leur maladie COVID-19.

La prévalence du Long COVID est encore incertaine, mais il apparaît qu'il est relativement courant. Les données de l'Office for National Statistics (ONS) du Royaume-Uni, basées sur un échantillon national représentatif non institutionnalisé de cas de COVID-19 confirmés en laboratoire, y compris des cas asymptomatiques, estiment la prévalence à 11,7 % 12 semaines après un test positif, et à 17,7 % si l'on ne considère que les personnes symptomatiques pendant la phase aiguë de la maladie. Cependant, l'éventail détaillé des symptômes, le handicap, l'évolution de la maladie aiguë et l'impact sur le travail et les activités quotidiennes ne sont pas encore bien décrits dans ces enquêtes basées sur la population non hospitalisée. Par exemple, l'étude de l'ONS fonde ses estimations sur une liste de 12 symptômes figurant dans l'enquête de l'ONS sur les infections, alors que certains des symptômes courants de la longue maladie cardiovasculaire, tels que les douleurs thoraciques, les palpitations et les troubles cognitifs, ne figurent pas dans cette liste. D'autres études, dont certaines s'appuient sur une liste de symptômes plus large, estiment que la prévalence des symptômes persistants est plus élevée, soit environ une personne sur trois jusqu'à 18 semaines après l'infection.

Il y a plus d'études qui suivent des patients COVID-19 hospitalisés que des patients non hospitalisés, en partant du principe que l'hospitalisation est le signe d'une maladie grave dans la plupart des contextes. L'histoire naturelle et la pathologie des patients gravement atteints de COVID-19 peuvent être différentes de celles des patients atteints de COVID long, mais certains mécanismes inflammatoires ou immunologiques peuvent être communs. La nature multisystémique de la maladie est une caractéristique

commune. Une enquête en ligne menée dans plusieurs pays sur des cas suspectés et confirmés de COVID-19 a révélé un éventail de 205 symptômes, les personnes interrogées dont la maladie durait depuis plus de 6 mois présentant en moyenne 14 symptômes.

Une revue systématique rapide a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour fournir une définition précise des symptômes et de la prévalence du syndrome de Long Covid. Le National Institute of Health and Care Excellence (NICE) a défini le "syndrome post-COVID-19" comme des signes ou des symptômes qui apparaissent pendant ou après une COVID-19 aiguë, qui persistent pendant plus de 12 semaines et qui ne sont pas expliqués par un autre diagnostic. Toutefois, les "signes ou symptômes" qui répondent à cette définition ne sont pas précisés. Cela peut entraîner des différences de diagnostic et d'orientation entre les différents cliniciens, et donc des inégalités en matière de reconnaissance et d'accès aux services. Bon nombre des personnes infectées au printemps 2020 n'ont pas eu accès au dépistage et ont donc eu du mal à être reconnues, diagnostiquées et soutenues.

Cette étude a été conçue à la suite de conversations avec des personnes atteintes de COVID-19 longues dans la communauté, qui ont constaté un manque de données sur les séquelles de la COVID-19 chez les personnes non hospitalisées et ont ressenti le besoin d'explorer et de documenter leur expérience.

Chez les adultes qui se sont déclarés atteints de la maladie de Long Covid après une suspicion ou une confirmation de COVID-19 et qui n'ont pas été hospitalisés au cours des deux premières semaines de leur maladie de COVID-19, nous avons cherché à :

- Caractériser les symptômes initiaux et continus de la maladie de COVID longue en termes d'étendue, de nature, de schéma, d'évolution et de ce qui les déclenche et les soulage.
- Décrire l'impact de la longue maladie sur les activités quotidiennes et le travail.

V-2-3 Méthodes :

Il s'agit d'une enquête transversale en ligne utilisant une méthode d'échantillonnage de commodité non probabiliste. L'enquête a été publiée par les auteurs de l'étude sur des sites de médias sociaux (Twitter et Facebook), notamment sur le groupe de soutien Facebook Long Covid (qui comptait environ 30 000 membres au moment de la publication, le groupe a été fondé au Royaume-Uni mais compte également des membres internationaux), et sur le groupe Facebook plus restreint des médecins britanniques #longcovid. Par la suite, il a été partagé sur le groupe Facebook Survivor Corps (États-Unis) et sur le groupe de soutien Body Politic sur Slack (international) par des membres de ces groupes. Ces groupes de médias sociaux ont été choisis pour diffuser l'enquête parce que nous voulions recruter des personnes qui s'identifient comme vivant avec le Long COVID ainsi que des personnes qui pensent avoir guéri de la maladie. CH est le fondateur du groupe de soutien Facebook Long COVID, et MEO fait partie de l'équipe administrative de ce groupe. Ils ont tous deux une expérience de la maladie de COVID longue.

L'enquête était disponible en ligne au format Microsoft Forms et pouvait être remplie pendant une semaine, du 7 au 14 novembre 2020. L'enquête n'était disponible qu'en anglais, mais les personnes ayant accès à l'enquête via les médias sociaux et remplissant les critères d'inclusion étaient invitées à répondre à l'échelle internationale, sans se limiter au Royaume-Uni. Le message sur les médias sociaux contenait de brèves informations sur l'étude, les critères d'éligibilité et un lien vers le questionnaire. En ouvrant le lien, les participants étaient dirigés vers une fiche d'information détaillée. Les participants ont donné leur accord en répondant "oui" à une question de consentement.

L'approbation éthique a été accordée par le Comité d'éthique de la faculté de médecine de l'université de Southampton (ID 61434). Les participants ont donné leur consentement éclairé qui a été enregistré numériquement sur la plateforme d'enquête (Microsoft Forms). Les participants devaient consentir à participer à l'enquête avant de

pouvoir accéder au questionnaire. Les réponses à l'enquête étaient anonymes, mais les participants qui souhaitaient être contactés à l'avenir pour une enquête de suivi ont été invités à donner leur accord et à fournir leurs coordonnées.

V-2-4 Critères d'éligibilité :

L'enquête était réservée aux adultes âgés de 18 ans ou plus qui pensaient avoir le COVID-19 (confirmé ou suspecté) et qui n'avaient pas été hospitalisés pour le traitement du COVID-19 dans les deux semaines suivant l'apparition des symptômes du COVID-19. Les questions de sélection de l'enquête étaient les suivantes.

- Êtes-vous âgé de 18 ans ou plus ?
- Pensez-vous avoir été atteint de COVID-19 ?
- Avez-vous été admis à l'hôpital au cours des deux premières semaines où vous avez ressenti les symptômes du COVID-19 ?

L'enquête des chercheurs a permis aux personnes infectées par le SRAS-CoV-2 mais qui n'avaient pas été hospitalisées de participer à des recherches visant à caractériser leur état, étant donné que d'autres études suivaient les patients hospitalisés atteints de COVID-19. Au Royaume-Uni, le dépistage communautaire de COVID-19 s'est arrêté le 12 mars 2020 et n'a pas été disponible tout au long du printemps 2020. La plupart des personnes qui ont présenté des symptômes de COVID-19 et qui n'ont pas dû être hospitalisées pendant cette période n'ont pas eu de résultat de test positif. L'enquête était donc ouverte aux personnes dont l'infection n'avait pas été confirmée par un test de laboratoire, mais qui présentaient une suspicion de COVID-19 ou un diagnostic clinique de COVID-19. L'enquête était également ouverte aux personnes qui s'étaient complètement rétablies d'une infection aiguë à COVID-19 confirmée ou suspectée.

V-2-5 Composantes du questionnaire :

Le questionnaire a été coproduit en collaboration avec des contributeurs publics souffrant de COVID-19 (CH et MEO). Nisreen Alwan a également ressenti les

symptômes d'une longue COVID. Les contributeurs publics membres du COVID-19 Research Involvement Group (un groupe Facebook fondé par MEO dans le but d'encourager la participation des patients à la recherche sur le COVID) ont donné leur avis sur les premières versions du questionnaire afin de s'assurer que les questions étaient appropriées et pertinentes. L'enquête a été modifiée en fonction de leurs commentaires. Le questionnaire comprenait des questions concernant principalement les personnes interrogées et visait à minimiser la charge de travail des participants en recueillant les données jugées essentielles.

Les questions portaient sur des informations démographiques, l'état de santé initial, les symptômes ressentis au début (deux premières semaines) de la maladie COVID-19 (appelés symptômes initiaux), le profil de la maladie au cours de son évolution, les symptômes qui sont restés/apparus à plus long terme (à tout moment après les deux premières semaines) de la maladie (appelés symptômes persistants), l'état fonctionnel, l'impact sur la santé, l'activité, la capacité à travailler, Nisreen Alwan et ses collègues ont recueilli des données sur les problèmes de santé préexistants sous la forme d'une variable binaire (oui/non) et ils ont utilisé une réponse en texte libre pour recueillir des détails sur ces problèmes. Ils ont également demandé si d'autres membres du ménage avaient présenté des symptômes de COVID-19 et la durée de leur maladie. À l'exception des questions sur les symptômes initiaux et l'état fonctionnel à six semaines de la maladie, toutes les questions ont permis de recueillir des réponses au moment où l'enquête a été complétée.

L'enquête comprenait l'échelle de gravité de la fatigue (Fatigue Severity Scale - FSS) pour évaluer la fatigue et l'échelle d'état fonctionnel post-COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status - PCFS) pour évaluer l'état fonctionnel six semaines après le début de l'infection.

La FSS se compose de neuf éléments notés sur une échelle de type Likert en sept points allant de "pas du tout d'accord" à "tout à fait d'accord". Les neuf items sont combinés en un score total calculé comme la moyenne des réponses individuelles. Un score plus élevé indique une plus grande sévérité de la fatigue. Nous avons considéré qu'un score de 4 ou plus indiquait un niveau de fatigue supérieur à la normale. Une

variable de l'échelle PCFS a été construite, comprenant des notes de 0 à 4 attribuées en fonction des réponses oui/non à quatre questions. Le degré 0 correspond à l'absence de toute limitation fonctionnelle ; le degré 1 correspond à la présence de symptômes, de douleurs ou d'anxiété sans effet sur les activités (limitations fonctionnelles négligeables) ; le degré 2 correspond à la présence de symptômes, de douleurs ou d'anxiété nécessitant des activités de moindre intensité (légères limitations fonctionnelles) ; le degré 3 correspond à l'incapacité d'effectuer certaines activités (limitations fonctionnelles modérées).

V-2-6 Analyse des statistiques :

Les données ont été téléchargées à partir de Microsoft Forms une fois que l'enquête a été mise hors ligne. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de Stata 15.0 et de R. Les paquets R utilisés comprenaient readstata13, mclust, stats et ggplot2. Une durée minimale de maladie de quatre semaines a été définie comme une COVID longue aux fins de cette analyse. Une infection confirmée a été définie comme un résultat positif au test d'amplification de l'acide nucléique (TAAN), tel que la PCR, et/ou au test d'anticorps. Des pourcentages descriptifs et des statistiques sommaires ont été générés pour l'ensemble de l'échantillon et stratifiés séparément pour les personnes dont l'infection a été confirmée par le laboratoire et celles dont l'infection a été suspectée. Les comparaisons univariées entre les personnes dont l'infection par COVID-19 a été confirmée et celles qui ne l'ont pas été ont été effectuées à l'aide du test t ou du test U de Mann Whitney pour les variables continues et du test du chi carré pour les variables catégorielles. Les comparaisons univariées entre les personnes testées positives, négatives ou non testées pour l'infection par COVID-19 ont été effectuées à l'aide de l'ANOVA ou du test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et du test du chi carré pour les variables catégorielles. L'analyse des cas complets a été réalisée car les données manquantes étaient minimales.

Les questions sur les symptômes initiaux et continus ont été utilisées pour classer les symptômes comme suit : aucun symptôme, symptôme initial seulement (ressenti au cours des deux premières semaines de la maladie), nouveau symptôme apparu après la phase aiguë, et symptôme initial qui est resté un symptôme continu. Le brouillard

cérébral, le manque de concentration, les problèmes de mémoire et la confusion sont présentés comme des symptômes distincts, mais ont également été utilisés pour dériver une variable combinée pour le "dysfonctionnement cognitif". De même, la pression thoracique et l'oppression thoracique sont des questions portant sur des symptômes distincts qui ont été utilisées pour obtenir une variable combinée "pression thoracique et/ou oppression thoracique". Ces variables dérivées ont été définies comme la présence d'un ou de plusieurs des symptômes constitutifs en tant que symptômes initiaux et/ou permanents et catégorisées spécifiquement pour la variable dérivée. Les pourcentages ne reflètent pas directement les pourcentages individuels des symptômes constitutifs, car les personnes ont déclaré avoir développé un (ou plusieurs) symptôme(s) constitutif(s) au cours des différentes phases de la maladie, ce qui modifie la distribution de la variable combinée par rapport aux symptômes constitutifs individuels. Les symptômes persistants ont également été classés en fonction du système organique affecté (gastro-intestinal, cardio-pulmonaire, neurologique, systémique, nez/gorge, douleur et peau).

V-2-7 Regroupement :

Nisreen Alwan et ses collègues ont examiné les groupes de symptômes basés sur les symptômes aigus déclarés au cours des deux premières semaines de la maladie, ainsi que sur les symptômes continus déclarés. Nisreen Alwan et ses collègues ont procédé à un regroupement agglomératif hiérarchique à l'aide de hclust, implémenté dans le paquetage R Stats, en utilisant la méthode complète de regroupement. Nisreen Alwan et ses collègues ont d'abord généré une matrice de dissimilarité basée sur des données binaires catégorielles séparément sur les symptômes pendant l'infection aiguë et avec des symptômes continus en utilisant la distance de Gowers. Nisreen Alwan et ses collègues ont utilisé la méthode de la silhouette pour identifier le nombre optimal de grappes, en évaluant les deux statistiques pour les grappes 2 à 20. Les chercheurs ont examiné la fréquence des symptômes dans les différentes grappes afin de déterminer les syndromes cliniques représentés par la grappe. Les chercheurs ont examiné les schémas de transition des participants des grappes aiguës aux grappes permanentes au fil du temps.

Ils ont également examiné les corrélations démographiques, socio-économiques et fonctionnels des groupes de symptômes permanents. Les variables catégorielles ont d'abord été analysées à l'aide du test du chi carré. Les chercheurs ont ensuite examiné les prédicteurs de l'appartenance à un groupe en utilisant une régression logistique multiple avec le nombre de groupes comme variable dépendante, et l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le revenu, l'éducation, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'état de santé initial, la confirmation en laboratoire, l'appartenance à un groupe de symptômes aigus, le nombre de systèmes organiques présentant au moins un symptôme associé, le repos au cours des deux premières semaines de la maladie, et les conditions préexistantes comme prédicteurs. Afin de tenir compte de l'impact de la durée de la maladie et des effets spécifiques au temps, Nisreen Alwan et ses collègues ont également inclus le mois de l'infection comme variable indicatrice pour permettre l'hétérogénéité de l'effet, et la durée déclarée de la maladie comme covariable. La catégorie d'âge a également été incluse comme variable indicatrice plutôt que comme variable ordinale pour permettre l'hétérogénéité de l'effet.

Comme l'analyse complète incluait les personnes avec et sans diagnostic de COVID-19 confirmé en laboratoire, Nisreen Alwan et ses collègues ont examiné s'il s'agissait d'un facteur prédictif significatif de l'appartenance à un groupe afin d'évaluer si les groupes étaient en corrélation avec la confirmation de l'infection en laboratoire.

V-2-8 Résultats :

Au total, 2 644 participants ont répondu à l'enquête ; 94 personnes ayant déclaré une durée de maladie inférieure à quatre semaines ($n = 41$) et celles qui s'étaient rétablies d'une COVID-19 aiguë de courte durée ($n = 53$) ont été exclues. Le nombre de personnes qui s'étaient rétablies d'une maladie aiguë de courte durée ou d'une COVID de longue durée était trop faible pour permettre une comparaison. 2 550 participants ont été inclus dans cette analyse, dont 675 (26,5 %) ont déclaré avoir contracté une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par la PCR et/ou les tests d'anticorps. La durée moyenne de la maladie (symptômes) était de 7,2 mois (écart-type (ET) 1,8 mois, médiane 7,6 mois, intervalle interquartile 7,1-7,9), avec une durée moyenne de 6,2 mois

(ET 2,4) chez les personnes dont l'infection a été confirmée par le laboratoire, contre 7,6 mois (ET 1,3) chez celles qui ne l'ont pas été.

L'âge moyen des participants était de 46,5 ans (SD 11 ans). 82,8 % étaient des femmes et 93,3 % étaient de race blanche. Les réponses ont été reçues de différents endroits du monde, la majorité provenant du Royaume-Uni (79,9 % : Angleterre 66,0 %, Écosse 8,5 %, Pays de Galles 4,5 %, Irlande du Nord 0,9 %), de l'Amérique du Nord (9,2 %) et de l'Europe (8,3 %). La proportion de participants hors du Royaume-Uni était plus élevée parmi ceux dont l'infection avait été confirmée en laboratoire (29,1 %) que parmi ceux dont l'infection était suspectée (17,0 %). En termes de niveau d'éducation, 77,2 % des participants étaient titulaires d'un diplôme universitaire ou supérieur (tableau 1). Dix-neuf pour cent des participants ont déclaré qu'au moins un autre membre du ménage souffrait également d'une COVID longue (malade pendant 4 semaines ou plus).

	Full sample		Tested positive		Tested negative or not tested		p-value ^a
	n	%	n	%	n	%	
Total n	2550		675		1793		
Age, years (mean ± SD) (n = 2543)	46.5 ± 11.0		45.3 ± 10.9		46.6 ± 10.8		0.01
Age, categorised							
18–30	189	7.4	68	10.1	118	6.6	0.006
31–45	997	39.2	271	40.2	712	39.8	
46–59	1051	41.4	275	40.8	741	41.5	
≥60	305	12.0	60	8.9	216	12.1	
Gender (n = 2547)							
Male	413	16.2	101	15.0	290	16.2	0.22
Female	2108	82.8	572	84.7	1477	82.5	
Non-binary	21	0.8	1	0.2	20	1.1	
Prefer not to say	3	0.1	1	0.2	2	0.1	
Other	2	0.1	-	-	2	0.1	
Country (n = 2523)							
UK—England	1665	66.0	410	61.5	1203	67.5	<0.001
UK—Scotland	215	8.5	34	5.1	176	9.9	
UK—Wales	114	4.5	23	3.4	85	4.8	
UK—Northern Ireland	22	0.9	6	0.9	15	0.8	
Outside the UK	507	20.1	194	29.1	302	17.0	
Africa	18	0.7	16	2.4	2	0.1	
Australia and New Zealand	15	0.6	7	1.0	8	0.4	
Europe	210	8.3	60	9.0	145	8.1	
South/Central America and Caribbean	10	0.4	5	0.7	5	0.3	
North America	232	9.2	93	13.9	133	7.5	
Asia	15	0.6	7	1.0	8	0.4	
Middle East	7	0.3	6	0.9	1	0.1	
Ethnicity (n = 2533)							
White	2362	93.3	607	90.3	1688	94.4	<0.001
Mixed/Multiple ethnic backgrounds	67	2.7	18	2.7	47	2.6	
Asian	64	2.5	25	3.7	36	2.0	
Black/African/Caribbean	23	0.9	15	2.2	8	0.5	
Other	14	0.6	7	1.0	7	0.4	
Prefer not to say	3	0.1	-	-	3	0.2	
Educational attainment (n = 2527)							
No formal qualifications	37	1.5	11	1.7	24	1.3	0.76
O levels or equivalent	209	8.3	57	8.6	145	8.1	
A levels or equivalent	331	13.1	79	11.8	236	13.2	
University degree or above	1950	77.2	520	78.0	1381	77.3	
Smoking status (n = 2537)							
Non-smoker	1577	62.2	424	62.9	1103	61.7	0.67
Ex-smoker	692	27.3	184	27.3	489	27.3	
Current smoker	268	10.6	66	9.8	197	11.0	
Alcohol intake in the 12 months before COVID-19 (n = 2539)							
Do not drink	91	3.6	35	5.2	54	3.0	0.01
Did not drink in the past year	254	10.0	50	7.4	192	10.7	
<Once a month	452	17.8	137	20.3	306	17.1	
Once a month	210	8.3	62	9.2	144	8.0	
Few times a month	514	20.2	135	20.0	368	20.6	
1–3 times a week	708	27.9	186	27.6	498	27.8	
4–6 times a week	245	9.7	55	8.2	182	10.2	
Everyday	65	2.6	14	2.1	47	2.6	
Baseline health before COVID-19 (n = 2540)							
Poor	32	1.3	3	0.5	27	1.5	0.07
Fair	233	9.2	53	7.9	172	9.6	
Good	675	26.6	199	29.5	462	25.8	
Very good	1050	41.3	277	41.1	749	41.8	
Excellent	550	21.7	142	21.1	382	21.3	
Pre-existing health conditions (n = 2541)							
No	1339	52.7	337	49.9	965	53.8	0.08
Yes	1202	47.3	338	50.1	828	46.2	

^aComparisons between those with and without lab-confirmed COVID-19 used t-test for continuous and chi square test for categorical variables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264331.t001>

Tableau 1: Conditions préexistantes chez les participants à l'enquête Santé antérieure

Une faible proportion de participants a déclaré être en mauvaise (1,3 %) ou en moyenne (9,2 %) santé avant l'infection par COVID-19, 89,6 % ayant déclaré être en bonne, très bonne ou excellente santé avant l'infection par COVID-19. 47,3 % ont déclaré avoir des problèmes de santé préexistants, l'asthme, l'hypertension et l'hyperthyroïdie étant les problèmes les plus fréquents (Tableau2). Il n'y avait pas de différences significatives dans ces proportions entre les personnes dont l'infection avait été confirmée en laboratoire et celles qui ne l'avaient pas été (Tableau 1).

	Full sample		Tested positive		Tested negative or not tested	
	N	%	n	%	N	%
	2550		675		1793	
Allergies	86	3.4	15	2.2	70	3.9
Arthritis	92	3.6	33	4.9	57	3.2
Asthma	344	13.6	99	14.7	240	13.5
Cancer	18	0.7	6	0.9	12	0.7
Coeliac disease	20	0.8	5	0.7	14	0.8
Type 1 diabetes	11	0.4	5	0.7	6	0.3
Type 2 diabetes	51	2.0	16	2.4	33	1.9
Depression	68	2.7	25	3.7	41	2.3
Endometriosis	29	1.2	5	0.7	24	1.3
Epilepsy	12	0.5	1	0.2	10	0.6
Fibromyalgia	61	2.4	18	2.7	41	2.3
Hypertension	141	5.6	42	6.3	88	4.9
Hypothyroidism	144	5.7	42	6.3	98	5.5

Irritable bowel syndrome	56	2.2	13	1.9	42	2.4
Kidney disease	12	0.5	2	0.3	10	0.6
Liver disease	18	0.7	4	0.6	14	0.8
Migraine	69	2.7	13	1.9	56	3.1
Overweight/obesity	38	1.5	14	2.1	24	1.3
Polycystic ovary syndrome	24	1.0	10	1.5	13	0.7
Sleep disorders	15	0.6	4	0.6	11	0.6

Tableau 2 : Conditions préexistantes chez les participants à l'enquête

V-2-9 Évolution de la maladie :

Les symptômes initiaux les plus fréquents (deux premières semaines de la maladie) étaient l'épuisement (75,9 %), les maux de tête (65,5 %), la pression et/ou l'oppression thoracique (64,5 %), l'essoufflement (61,7 %), la toux (58,5 %), les douleurs musculaires (55,2 %), la fièvre (51,1 %) et les frissons (51,0 %) (Tableau 3). Une proportion significativement plus élevée de participants du groupe confirmé en laboratoire a signalé une perte/altération de l'odorat ou du goût, une perte d'appétit, des problèmes de mémoire, des maux de tête, des symptômes nasaux/éternuements, des douleurs articulaires et musculaires pendant la phase aiguë, tandis qu'une proportion plus élevée de participants sans confirmation en laboratoire a signalé une douleur, une pression et/ou une oppression thoracique (Tableau 3). En ce qui concerne les symptômes persistants, les plus fréquents étaient l'épuisement (72,6 %), le dysfonctionnement cognitif (brouillard cérébral, manque de concentration, problèmes de mémoire, confusion) (69,2 %), la pression et/ou l'oppression thoracique (52,6 %), l'essoufflement (54,2 %), les céphalées (46,0 %), les douleurs musculaires (44,6 %) et les palpitations (42,0 %) (Tableau 4 et figure 1), les proportions rapportant ces symptômes étant comparables chez les personnes avec et sans confirmation par le laboratoire. Les différences significatives dans la prévalence déclarée des symptômes persistants chez les personnes avec et sans confirmation en laboratoire comprennent l'altération/la perte de l'odorat ou du goût et le brouillard cérébral, qui étaient plus élevés chez les personnes avec confirmation en laboratoire que chez les personnes sans confirmation, tandis que les douleurs abdominales, les nausées,

les douleurs thoraciques, l'oppression thoracique, les frissons, la voix rauque, les maux de gorge, les éternuements et les fourmillements étaient plus faibles chez les personnes avec confirmation en laboratoire que chez les personnes sans confirmation en laboratoire. Les scores moyens pour chaque élément de l'échelle de gravité de la fatigue étaient compris entre 5,2 et 6 (le score maximal (le plus grave) est de 7). Sur la base d'un score ≥ 4 , la fréquence de la fatigue parmi les participants à l'enquête était de 86 %, sans différence statistiquement significative entre les personnes avec et sans confirmation du laboratoire (Tableau 4).

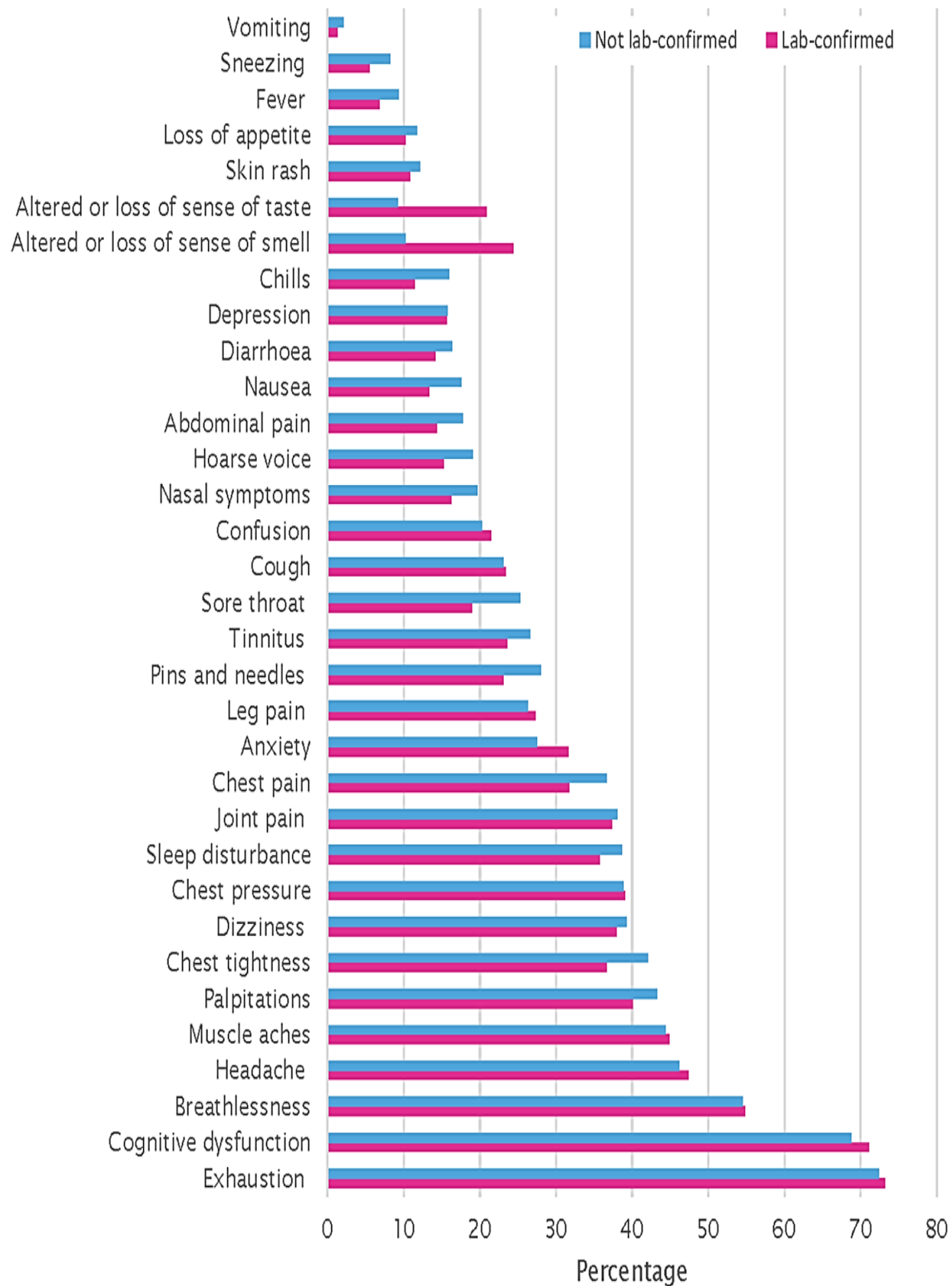


Figure 1:Fréquence des symptômes persistants signalés par les participants à l'enquête (n = 2526)

	Full sample		Tested positive		Tested negative or not tested		p-value ^a
	n	%	n	%	n	%	
n	2540		675		1793		
Fever	1298	51.1	362	53.6	893	49.8	0.09
Cough	1485	58.5	399	59.1	1037	57.8	0.57
Altered or loss of sense of smell	922	36.3	410	60.7	487	27.2	<0.001
Altered or loss of sense of taste	921	36.3	388	57.5	510	28.4	<0.001
Abdominal pain	562	22.1	150	22.2	402	22.4	0.92
Diarrhoea	855	33.7	235	34.8	601	33.5	0.54
Loss of appetite	946	37.2	293	43.4	624	34.8	<0.001
Nausea	642	25.3	176	26.1	451	25.2	0.64
Vomiting	148	5.8	47	7.0	99	5.5	0.17
Cognitive dysfunction	1168	46.0	315	46.7	822	45.8	0.72
Brain fog	797	31.4	226	33.5	550	30.7	0.18
Confusion	539	21.2	137	20.3	385	21.5	0.52
Memory problems	475	18.7	152	22.5	311	17.4	0.003
Poor concentration	730	28.7	198	29.3	516	28.8	0.79
Depression	187	7.4	57	8.4	126	7.0	0.23
Chest pain	991	39.0	239	35.4	728	40.6	0.02
Chest pressure	1314	51.7	323	47.9	967	53.9	0.007
Chest tightness	1379	54.3	338	50.1	1016	56.7	0.003
Palpitations	754	29.7	215	31.9	521	29.1	0.18
Shortness of breath	1566	61.7	405	60.0	1121	62.5	0.25
Chills	1296	51.0	359	53.2	910	50.8	0.28
Dizziness	1079	42.5	304	45.0	738	41.2	0.08
Exhaustion	1928	75.9	514	76.2	1367	76.2	0.96
Headache	1663	65.5	480	71.1	1138	63.5	<0.001
Hoarse voice	653	25.7	156	23.1	482	26.9	0.06
Nasal symptoms	717	28.2	231	34.2	466	26.0	<0.001
Sore throat	1161	45.7	291	43.1	837	46.7	0.11
Sneezing	242	9.5	85	12.6	148	8.3	0.001
Tinnitus	339	13.4	104	15.4	217	12.1	0.03
Joint pain	890	35.0	290	43.0	584	32.6	<0.001
Leg pain	573	22.6	179	26.5	370	20.6	0.002
Muscle aches	1402	55.2	425	63.0	936	52.2	<0.001
Pins and needles	388	15.3	109	16.2	263	14.7	0.36
Skin rash	289	11.4	81	12.0	198	11.0	0.50
Sleep disturbance	909	35.8	243	36.0	638	35.6	0.85
Number of initial symptoms, mean ± SD, median (interquartile range)	12 ± 6		13 ± 6		12 ± 6		<0.001
	11 (7 to 16)		12 (8 to 17)		11 (7 to 15)		

^aComparisons between those with and without lab-confirmation of COVID-19 used t-test or Mann Whitney U for continuous and chi square test for categorical variables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264331.t002>

Tableau 3: Symptômes initiaux ressentis au début de la maladie COVID-19 (deux premières semaines).

	Full sample		Tested positive		Tested negative or not tested		p-value ^a
	n	%	n	%	n	%	
n	2526		675		1792		
Ongoing symptoms							
Fever	217	8.6	46	6.8	167	9.3	0.05
Cough	587	23.3	158	23.4	413	23.1	0.85
Altered or loss of sense of smell	358	14.2	165	24.4	183	10.2	<0.001
Altered or loss of sense of taste	313	12.4	141	20.9	164	9.2	<0.001
Abdominal pain	427	16.9	97	14.4	319	17.8	0.04
Diarrhoea	398	15.8	95	14.1	293	16.4	0.17
Loss of appetite	283	11.2	69	10.2	210	11.7	0.30
Nausea	412	16.3	90	13.3	315	17.6	0.01
Vomiting	46	1.8	9	1.3	37	2.1	0.23
Anxiety	715	28.3	213	31.6	493	27.5	0.05
Cognitive dysfunction	1747	69.2	480	71.1	1232	68.8	0.26
Brain fog	1490	59.0	427	63.3	1034	57.7	0.01
Confusion	520	20.6	145	21.5	363	20.3	0.50
Memory problems	1094	43.3	294	43.6	777	43.4	0.93
Poor concentration	1138	45.1	304	45.0	814	45.4	0.86
Depression	397	15.7	106	15.7	283	15.8	0.96
Chest pain	891	35.3	214	31.7	656	36.6	0.02
Chest pressure	970	38.4	263	39.0	695	38.8	0.94
Chest tightness	1023	40.5	247	36.6	752	42.0	0.02
Palpitations	1062	42.0	270	40.0	774	43.2	0.15
Shortness of breath	1370	54.2	370	54.8	977	54.5	0.90
Chills	373	14.8	77	11.4	286	16.0	0.004
Dizziness	980	38.8	256	37.9	703	39.2	0.55
Exhaustion	1834	72.6	494	73.2	1298	72.4	0.71
Headache	1161	46.0	320	47.4	827	46.2	0.56
Hoarse voice	453	17.9	103	15.3	342	19.1	0.03
Nasal symptoms	471	18.7	110	16.3	353	19.7	0.05
Sore throat	591	23.4	128	19.0	454	25.3	0.001
Sneezing	188	7.4	37	5.5	146	8.2	0.02
Tinnitus	662	26.2	159	23.6	477	26.6	0.12
Joint pain	950	37.6	252	37.3	681	38.0	0.76
Leg pain	668	26.4	184	27.3	472	26.3	0.65
Muscle aches	1126	44.6	303	44.9	795	44.4	0.82
Pins and needles	667	26.4	156	23.1	501	28.0	0.02
Skin rash	299	11.8	73	10.8	217	12.1	0.37
Sleep disturbance	952	37.7	241	35.7	691	38.6	0.19
Number of ongoing symptoms, mean ± SD, median (interquartile range)	10 ± 6		10 ± 6		10 ± 6		0.49
	9 (5 to 14)		9 (5 to 13)		9 (5 to 14)		
Fatigue Severity Scale score, mean ± SD (n = 2000)	5.5 ± 1.4		5.5 ± 1.4		5.5 ± 1.4		0.38
Score ≥4%	86		84		86		
Number of organ systems affected							
1	121	4.8	29	4.3	91	5.1	0.02
2	253	10.0	81	12.0	164	9.2	
3	437	17.3	120	17.8	308	17.2	
4	623	24.7	185	27.4	421	23.5	
5	551	21.8	145	21.5	393	21.9	
6	380	15.0	77	11.4	295	16.5	
7	119	4.7	29	4.3	88	4.9	
Organ systems affected by symptoms							
Gastrointestinal	909	36.0	220	32.6	666	37.2	0.04
Chest (cardiopulmonary)	2070	82.0	552	81.8	1471	82.1	0.86
Neurological	2164	85.7	582	86.2	1530	85.4	0.60
Systemic	2035	80.6	541	80.2	1445	80.6	0.79
Nose/Throat	1036	41.0	232	34.4	788	44.0	<0.001
Pain	1785	70.7	481	71.3	1261	70.4	0.67
Skin	299	11.8	73	10.8	217	12.1	0.37

^aComparisons between those with and without lab-confirmation of COVID-19 used t-test or Mann Whitney U for continuous variables and chi square test for categorical variables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264331.t003>

Tableau 4: Symptômes permanents, gravité de la fatigue et systèmes organiques affectés.

Les participants ont déclaré avoir ressenti en moyenne 12 (écart-type 6, médiane 11, IQR 7-16) symptômes initiaux et 10 (écart-type 6, médiane 9, IQR 5-14) symptômes continus. Les symptômes initiaux les plus fréquents qui ont persisté au-delà de la phase aiguë étaient l'épuisement (59,1 %), l'essoufflement (41,3 %), la pression et/ou l'oppression thoracique (40,5 %) et les céphalées (37,5 %). Au moins un symptôme de dysfonctionnement cognitif était présent au cours des deux premières semaines et a persisté tout au long de la maladie chez 36,9 % des participants, mais a également été signalé comme nouveau(x) symptôme(s) après la phase aiguë de la maladie chez 32,3 % des participants, notamment le brouillard cérébral (36,1 %), les problèmes de mémoire (30,7 %) et le manque de concentration (27,4 %) (Tableau 5).

	Did not experience		Initial only (experienced during the two weeks of the illness)		New symptom developed after acute phase (first two weeks of the illness)		Initial symptom that persisted throughout the illness	
	n	%	N	%	N	%	N	%
Fever	1206	47.7	1103	43.7	29	1.2	188	7.4
Cough	955	37.8	984	39.0	90	3.6	497	19.7
Altered or loss of sense of smell	1534	60.7	634	25.1	74	2.9	284	11.2
Altered or loss of sense of taste	1545	61.2	668	26.4	63	2.5	250	9.7
Abdominal pain	1751	69.3	348	13.8	215	8.5	212	8.4
Diarrhoea	1527	60.5	601	23.8	151	6.0	247	9.8
Loss of appetite	1483	58.7	760	30.1	101	4.0	182	7.2
Nausea	1700	67.3	414	16.4	189	7.5	223	8.8

Vomiting	2349	93.0	131	5.2	29	1.2	17	0.7
Cognitive dysfunction*	548	21.7	231	9.1	815	32.3	932	36.9
Brain fog	819	32.4	217	8.6	912	36.1	578	22.9
Confusion	1713	67.8	293	11.6	278	11.0	242	9.6
Memory problems	1277	50.6	155	6.1	776	30.7	318	12.6
Poor concentration	1105	43.8	283	11.2	693	27.4	445	17.6
Depression	2035	80.6	94	3.7	304	12.0	93	3.7
Chest pain	1186	47.0	449	17.8	352	13.9	539	21.3
Chest pressure or tightness*	586	23.2	611	24.2	307	12.2	1022	40.5
Chest pressure	927	36.7	629	24.9	290	11.5	680	26.9
Chest tightness	884	35.0	619	24.5	267	10.6	756	29.9
Palpitations	1191	47.2	273	10.8	585	23.2	477	18.9
Shortness of breath	640	25.3	516	20.4	328	13.0	1042	41.3
Chills	1154	45.7	999	39.6	83	3.3	290	11.5
Dizziness	1061	42.0	485	19.2	393	15.6	587	23.2
Exhaustion	271	10.7	421	16.7	340	13.5	1494	59.1
Headache	660	26.1	705	27.9	213	8.4	948	37.5
Hoarse voice	1706	67.5	367	14.5	171	6.8	282	11.2

Nasal symptoms	1614	63.9	441	17.5	196	7.8	275	10.9
Sore throat	1226	48.5	709	28.1	147	5.8	444	17.6
Sneezing	2180	86.3	158	6.3	107	4.2	81	3.2
Tinnitus	1791	70.9	73	2.9	396	15.7	266	10.5
Joint pain	1208	47.8	368	14.6	431	17.1	519	20.6
Leg pain	1585	62.8	273	10.8	371	14.7	297	11.8
Muscle aches	811	32.1	589	23.3	319	12.6	807	32.0
Pins and needles	1688	66.8	171	6.8	451	17.9	216	8.6
Skin rash	2040	80.8	187	7.4	199	7.9	100	4.0
Sleep disturbance	1160	45.9	414	16.4	463	18.3	489	19.4
Other								
Eye	2401	95.1	44	1.7	59	2.3	22	0.9
Ear (excluding tinnitus)	2399	95.0	35	1.4	74	2.9	18	0.7
Tachycardia	2476	98.0	6	0.2	40	1.6	4	0.2
Hair loss	2474	97.9	14	0.6	35	1.4	3	0.1
Acid reflux	2488	98.5	9	0.4	26	1.0	3	0.1

Tableau 5: Symptômes classés par phase de la maladie

* Le dysfonctionnement cognitif et la pression ou l'oppression thoracique sont des variables dérivées combinées composées de symptômes partiels. La variable dérivée combinée ne reflète pas directement le schéma des symptômes constitutifs à chaque

phase, car la distribution globale est prise en compte pour la variable dérivée combinée. Par exemple, le brouillard cérébral est apparu comme un nouveau symptôme après la phase aiguë dans 36,1 % des cas, mais le dysfonctionnement cognitif à cette phase était de 32,3 %, car une partie des personnes ayant signalé un brouillard cérébral à cette phase avaient déclaré avoir ressenti de la confusion, des problèmes de mémoire et/ou une faible concentration comme symptômes initiaux et/ou continus, ce qui a été pris en compte pour la dérivation de la variable combinée.

Les symptômes persistants affectaient trois systèmes organiques ou plus (gastro-intestinal, cardio-pulmonaire, neurologique, systémique, nez/gorge, douleur et peau) chez 83,5 % des participants, 21,8 % rapportant des symptômes affectant cinq systèmes, 15,0 % six systèmes et 4,7 % sept systèmes (tableau 4). Bien qu'une proportion similaire de participants ait déclaré des symptômes continus affectant trois systèmes organiques ou plus, une proportion plus élevée de participants sans confirmation en laboratoire (43,3 %) a déclaré des symptômes continus affectant cinq systèmes organiques ou plus que les participants avec confirmation en laboratoire (37,2 %). La majorité des participants ont fait état d'une évolution fluctuante de la maladie (l'intensité des symptômes change mais les symptômes ne disparaissent jamais complètement) (57,7 %) ou de symptômes qui vont et viennent ou de rechutes (périodes sans symptômes entre les rechutes) (17,6 %). 72,8 % des participants ont ressenti des symptômes quotidiennement. L'épuisement s'est amélioré au repos chez 35,3 % des participants. La majorité des participants (60,4 %) ont déclaré que l'effort (exercice/travail) n'était pas la seule cause d'épuisement (tableau 6), sans différence entre les participants avec et sans confirmation en laboratoire. Les participants dont l'infection a été confirmée en laboratoire étaient plus susceptibles de déclarer qu'ils s'étaient bien reposés au cours des deux premières semaines de la maladie (60,4 % contre 51,8 %).

	Full sample		Tested positive		Tested negative or not tested		p-value ^a
	Overall n	%	n	%	n	%	
Total n	2550		675		1793		
Well rested in first two weeks of illness (n = 2536)							
No	437	17.2	98	14.5	326	18.2	0.002
Yes	1376	54.3	407	60.4	928	51.8	
Less than I would have liked	658	26.0	154	22.9	489	27.3	
Not sure	65	2.6	15	2.2	49	2.7	
Back to baseline health (n = 2538)							
No, still symptomatic	1971	77.7	531	78.7	1383	77.1	0.72
No, but not symptomatic	509	20.1	130	19.3	369	20.6	
Yes	58	2.3	14	2.1	41	2.3	
Duration of illness, weeks (mean ± SD) (n = 2458)	31.3 ± 7.8		26.9 ± 10.6		32.9 ± 5.7		<0.001
Duration of illness, months (mean ± SD) (n = 2458)	7.2 ± 1.8		6.2 ± 2.4		7.6 ± 1.3		<0.001
Pattern of illness (n = 2519)							
Constant throughout	146	5.8	43	6.4	97	5.4	0.26
Gradually got worse	273	10.8	69	10.2	201	11.3	
Gradually got better	201	8.0	63	9.3	130	7.3	
Fluctuating	1454	57.7	394	58.5	1033	57.8	
Relapsing/Comes and goes	445	17.6	105	15.5	325	18.2	
Symptom frequency (n = 2511)							
Daily	1827	72.8	485	72.2	1290	72.4	0.19
>3 times a week	425	16.9	126	18.8	295	16.6	
Once a week	95	3.8	24	3.6	70	3.9	
Once a fortnight	50	2.0	7	1.0	43	2.4	
Once a month	32	1.3	6	0.9	26	1.5	
<Once a month	20	0.8	9	1.3	11	0.6	
Daily and reduced over time	21	0.8	6	0.9	15	0.8	
Episodic	34	1.4	8	1.2	26	1.5	
Variable	7	0.3	1	0.2	6	0.3	
Triggers for return or exacerbation of symptoms (n = 2474)							
Physical Activity	1911	77.2	500	75.8	1364	77.6	0.33
Diet	454	18.4	90	13.6	351	20.0	<0.001
Hormonal	582	23.5	138	20.9	438	24.9	0.04
Cognitive activity	1045	42.2	281	42.6	743	42.3	0.90
Work	705	28.5	206	31.2	485	27.6	0.08
Social activity	713	28.8	180	27.3	516	29.4	0.31
Stress	1364	55.1	332	50.3	994	56.6	0.006
Time of day	573	23.2	143	21.7	412	23.5	0.35
Sleep disturbance	1161	46.9	287	43.5	847	48.2	0.04
Domestic chores	866	35.0	213	32.3	632	36.0	0.09
Caring responsibilities	411	16.6	91	13.8	307	17.5	0.03
Unknown	404	15.8	123	18.2	275	15.3	0.08
Other—Talking	30	1.2	5	0.8	23	1.3	0.26
Other—Posture	18	0.7	2	0.3	15	0.8	0.15
Exhaustion improves on rest (n = 2332)							
No	317	13.6	99	15.7	208	12.6	0.26
Yes	823	35.3	222	35.2	582	35.4	
Sometimes	1192	51.1	310	49.1	855	52.0	
Exhaustion caused by exertion (exercise/work) only (n = 2343)							
No	1415	60.4	384	60.8	1006	60.8	0.96
Yes	241	10.3	62	9.8	174	10.5	
Sometimes	506	21.6	135	21.4	352	21.3	
Do not know	181	7.7	51	8.1	122	7.4	

^aComparisons between those with and without lab-confirmation of COVID-19 used t-test for continuous and chi square test for categorical variables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264331.t004>

Tableau 6: Durée, schéma et facteurs déclenchants de la maladie.

Seuls 2,3 % des participants ont indiqué qu'ils pensaient avoir retrouvé leur état de santé initial avant l'étude COVID-19, tandis que 20,1 % ont déclaré qu'ils ne présentaient pas de symptômes au moment où ils ont répondu à l'enquête, mais qu'ils n'avaient pas l'impression d'avoir retrouvé leur état de santé et/ou leur niveau d'activité d'avant l'infection. Les 77,7 % restants ont déclaré qu'ils présentaient des symptômes au moment où ils ont répondu à l'enquête (tableau 6). Les proportions de personnes déclarant s'être rétablies et présentant encore des symptômes étaient similaires chez les personnes dont l'infection avait été confirmée par le laboratoire et chez celles dont l'infection n'avait pas été confirmée par le laboratoire. Parmi les personnes qui ont déclaré s'être complètement rétablies du Long Covid (n = 58), la durée de la maladie était de 1 à 4 mois pour 65,5 % d'entre elles et de six mois ou plus pour 13,8 % d'entre elles (tableau 7).

Les facteurs déclencheurs les plus courants qui ont exacerbé les symptômes existants ou provoqué leur réapparition étaient l'activité physique (77,2 %), le stress (55,1 %), les troubles du sommeil (46,9 %), l'activité cognitive (42,2 %) et les tâches ménagères (35,0 %). 23,2 % des participants ont déclaré que les symptômes variaient en fonction de l'heure de la journée. 15,8 % des participants ont également indiqué qu'ils n'étaient pas toujours en mesure d'identifier un facteur déclenchant et qu'il arrivait que les symptômes réapparaissent ou s'aggravent sans facteur déclenchant. Un peu plus de la moitié des participants (54,3 %) ont déclaré s'être suffisamment reposés pendant la phase aiguë de la maladie, 26,0 % d'entre eux ayant déclaré avoir pris moins de repos qu'ils ne l'auraient souhaité en raison de soins ou d'autres responsabilités (tableau 6). Une proportion plus élevée de participants avec confirmation en laboratoire (60,4 %) que de participants sans confirmation (51,8 %) ont déclaré s'être suffisamment reposés pendant la phase aiguë.

	Recovered					
	Full sample		Tested positive		Test negative/not tested	
	N	%	N	%	N	%
	58		14		41	
Duration of illness						
≥1-<2 months	17	29.3	5	35.7	11	26.8
≥2-<3 months	11	19.0	1	7.1	10	24.4
≥3-<4 months	10	17.2	5	35.7	4	9.8
≥4-<5 months	5	8.6	-	-	5	12.2
≥5-<6 months	7	12.1	-	-	7	17.1
≥6-9 months	8	13.8	3	21.4	4	9.8
Time since last symptom						
≤2 weeks	3	5.2	2	14.3	1	2.4
>2weeks - <1 month	8	13.8	1	7.1	6	14.6
≥1-<2 months	12	20.7	3	21.4	9	22.0
≥2-<3 months	12	20.7	4	28.6	7	17.1
≥3-<4 months	7	12.1	3	21.4	4	9.8
≥4 months	16	27.6	1	7.1	14	34.2
Pattern of symptoms in last month of illness						
Gradually got better	25	43.1	6	42.9	17	41.5
Fluctuating	9	15.5	2	14.3	6	14.6
Come and go	24	41.4	6	42.9	18	43.9

Tableau 7 : Durée et caractéristiques de la maladie chez les personnes ayant déclaré une guérison complète après un long Covid

V-2-10 Capacité fonctionnelle :

Au moment de répondre à l'enquête, la maladie affectait encore la capacité des personnes interrogées à effectuer des tâches domestiques (84,3 %), des activités de loisirs (84,8 %) et sociales (77,1 %), à travailler (74,9 %), à prendre soin d'elles-mêmes (50,0 %), à s'occuper d'enfants (35,8 %) et d'autres adultes (26,1 %), tout en affectant leur santé mentale (63,7 %). En utilisant l'échelle PCFS pour décrire l'impact du Long

Covid sur les activités quotidiennes six semaines après le début des symptômes, près d'un tiers des participants (32,3 %) ont déclaré être incapables de vivre seuls sans aucune aide, et 34,5 % ont fait état de limitations fonctionnelles modérées (capables de prendre soin d'eux-mêmes, mais pas d'effectuer les tâches/activités habituelles). Une plus grande proportion de participants sans confirmation de laboratoire ont déclaré des limitations fonctionnelles modérées ou sévères (68, 1 %) par rapport à ceux avec confirmation de laboratoire (61, 2 %). 89, 5 % des participants ont déclaré avoir évité certaines activités ou tâches six semaines après le début de la maladie. Seuls 10, 3 % ont déclaré des limitations fonctionnelles nulles ou négligeables (tableau 8).

	Full sample		Tested positive		Tested negative or not tested		p-value ^a
	n	%	n	%	n	%	
Total n	2550		675		1793		
Post-COVID-19 Functional Status Scale components at 6 weeks from start of symptoms							
Unable to live alone (n = 2499)	808	32.3	187	28.0	599	33.8	0.006
Unable to perform activities/duties (n = 2525)	1627	64.4	397	58.8	1191	66.4	<0.001
Suffer from symptoms, depression, pain or anxiety (n = 2538)	2521	99.3	670	99.3	1782	99.4	0.73
Avoid activities/duties (n = 2486)	2224	89.5	574	86.7	1602	90.4	0.008
Post-COVID-19 Functional Status Scale at 6 weeks from start of symptoms (n = 2498)							
No functional limitations	17	0.7	5	0.7	11	0.6	
Negligible functional limitations	242	9.6	79	11.7	158	8.8	
Slight functional limitations	588	23.3	178	26.4	403	22.5	
Moderate functional limitations	871	34.5	226	33.5	622	34.7	
Severe functional limitations	808	32.0	187	27.7	599	33.4	
At the time of survey completion, being ill affected (n = 2478):							
Self-care	1238	50.0	282	42.3	928	52.5	<0.001
Childcare	887	35.8	221	33.2	650	36.8	0.10
Caring for other adults	646	26.1	166	24.9	461	26.1	0.56
Domestic chores	2088	84.3	531	79.7	1517	85.8	<0.001
Work	1857	74.9	517	77.6	1324	74.9	0.16
Leisure activities	2101	84.8	537	80.6	1525	86.3	<0.001
Social activities	1911	77.1	491	73.7	1383	78.2	0.02
Mental health	1579	63.7	433	65.0	1122	63.5	0.48

^aComparisons between those with and without lab-confirmation of COVID-19 used chi square test for categorical variables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264331.t005>

Tableau 8: Capacité fonctionnelle des participants à l'étude.

V-2-11 Le travail :

Au moment de répondre à l'enquête, 9,7 % des personnes interrogées ont déclaré travailler à temps réduit, 19,1 % ont déclaré être dans l'incapacité de travailler (dont 88,3 % uniquement en raison de la maladie COVID-19) et 1,9 % ont déclaré avoir été

licenciées ou avoir pris une retraite anticipée (tableau 6 et figure 2). La raison la plus fréquemment invoquée pour justifier la réduction du temps de travail était la maladie liée à COVID-19 (96,5 %). Les personnes dont l'infection a été confirmée par le laboratoire étaient plus susceptibles de travailler à temps plein (45,3 %) au moment où elles ont répondu à l'enquête que celles qui n'avaient pas été testées ou dont le test était négatif (33,8 %). 66,4 % ont déclaré avoir pris un congé de maladie et 5,1 % ont déclaré ne pas avoir eu besoin de prendre un congé de maladie parce qu'ils étaient en congé d'ancienneté. 71,7 % des personnes dont le test a été confirmé par le laboratoire ont déclaré avoir pris un congé de maladie, contre 64,3 % des personnes dont le test n'a pas été confirmé par le laboratoire. La durée médiane de l'arrêt de travail était de 60 jours (IQR 20 à 129). 37,6 % ont déclaré une perte de revenus due à la maladie (nombre médian de jours de perte de revenus 120, IQR 50 à 172). Ce nombre était significativement plus élevé chez les personnes n'ayant pas eu de confirmation du laboratoire (médiane 129, IQR 60 à 172) que chez celles ayant eu une confirmation du laboratoire (médiane 84, IQR 30 à 151).

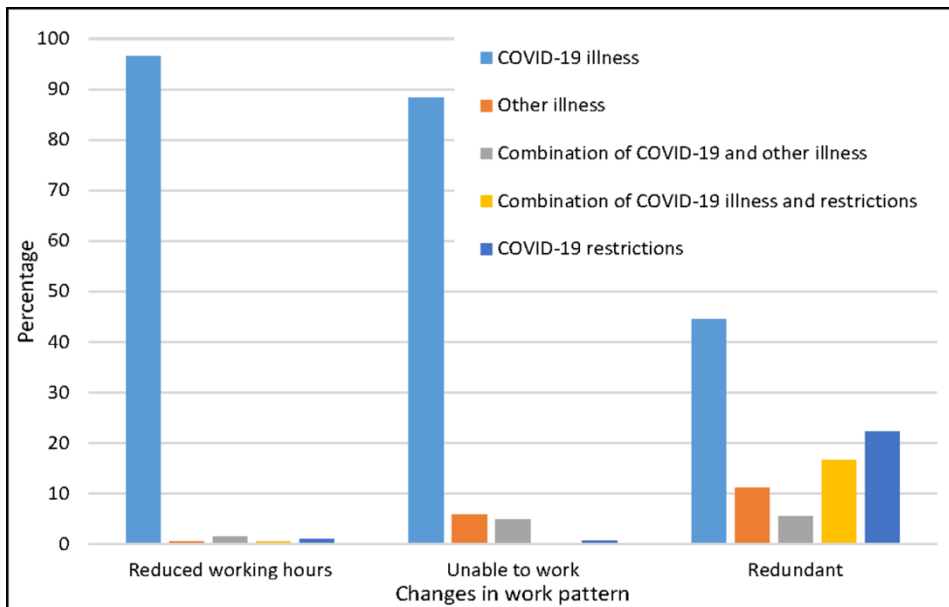


Figure 2: Raisons du changement de rythme de travail chez les personnes ayant déclaré une réduction du temps de travail (n = 243), une incapacité de travail (n = 478) ou un licenciement/une retraite anticipée (n-47) (total n = 768).

	Full sample		Tested positive		Tested negative/not tested		p-value ^{a*}
	n	%	n	%	n	%	
Total n	2550		675		1793		
Employment status at time of survey completion (n = 2507)							
Working full-time	919	36.7	306	45.3	606	33.8	<0.001
Working part-time	340	13.6	72	10.7	265	14.8	
Furloughed	58	2.3	9	1.3	47	2.6	
Working reduced hours	243	9.7	65	9.6	176	9.8	
Unemployed/Looking for work	45	1.8	9	1.3	36	2.0	
Unpaid (Volunteer, Carer)	14	0.6	3	0.4	11	0.6	
Student	61	2.4	20	3.0	41	2.3	
Homemaker	101	4.0	16	2.4	79	4.4	
Unable to work	478	19.1	133	19.7	342	19.1	
Made redundant/took early retirement	47	1.9	6	0.9	39	2.2	
Retired	155	6.2	27	4.0	115	6.4	
Off sick	46	1.8	9	1.3	36	2.0	
Lost job or had/chose to stop work (n = 2483)							
No	1947	78.4	562	83.9	1362	76.4	<0.001
No but was furloughed	165	6.7	25	3.7	136	7.6	
Yes	371	14.9	83	12.4	284	15.9	
Had time off sick (n = 2484)							
No	709	28.5	171	25.3	535	29.8	<0.001
No but was furloughed	126	5.1	20	3.0	105	5.9	
Yes	1649	66.4	484	71.7	1153	64.3	
Time off sick, days (median, IQR) (n = 1564)							
	60		54		60		0.56
	20 to 129		22 to 129		20 to 129		
Loss of income due to COVID-19 illness (n = 2479)							
No	1548	62.4	450	66.7	1092	60.9	0.008
Yes	931	37.6	225	33.3	701	39.1	
Days income lost/too ill to work (median, IQR) (n = 622)							
	120		84		129		<0.001
	50 to 172		30 to 151		60 to 172		

^aComparisons between those with and without lab-confirmation of COVID-19 used t-test or Mann Whitney U for continuous and chi square test for categorical variables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264331.t006>

Tableau 9: Statut professionnel et impact de la maladie sur le travail.

V-2-12 Utilisation des soins de santé :

La plupart des participants ont déclaré avoir utilisé au moins un ou plusieurs types de services de santé (médecin généraliste, appels à un numéro de soins médicaux non urgents, service des accidents et des urgences, rendez-vous à l'hôpital), 12 % d'entre eux ayant été admis à l'hôpital plus de deux semaines après le début de la maladie.

V-2-13 Confirmation de l'infection en laboratoire :

Sur les 2 550 participants, 675 (26,5 %) ont déclaré une confirmation en laboratoire de l'infection par PCR ou test d'anticorps et 82 n'ont pas répondu à la question sur les tests de confirmation en laboratoire de l'infection (3,2 %) (27,4 % confirmés en laboratoire sur $n = 2\,468$ qui ont répondu aux questions sur les tests). 1 582 participants (62 %) ont déclaré avoir subi un test PCR, dont 426 se sont révélés positifs (27 % des personnes testées). La date du test PCR était disponible pour 1491 de ces 1582 participants. Vingt pour cent ($n = 304$) ont été testés pour la première fois entre 0 et 5 jours après l'apparition des symptômes, 72,7 % de ce groupe ayant obtenu un résultat positif, tandis que 80 % ($n = 1187$) ont été testés pour la première fois ≥ 6 jours après l'apparition des symptômes, 12,6 % de ce groupe ayant obtenu un résultat positif.

1172 participants (46%) ont déclaré avoir subi un test de détection des anticorps, dont 369 se sont révélés positifs (31% des personnes testées). La date du test de détection des anticorps était disponible pour 1120 des 1172 participants ayant déclaré avoir subi un test de détection des anticorps. 26,3 % ($n = 294$) ont été testés pour la première fois entre 2 et 12 semaines après l'apparition des symptômes et 42,1 % d'entre eux ont été testés positifs, tandis que 72,5 % ($n = 812$) ont été testés pour la première fois ≥ 12 semaines après l'apparition des symptômes et 27,7 % d'entre eux ont été testés positifs. 820 participants (32 %) ont déclaré avoir subi à la fois une PCR et un test d'anticorps, dont 120 (15 %) ont été positifs pour les deux, 48 (6 %) positifs pour la PCR uniquement et 122 (15 %) positifs pour les anticorps uniquement. Dans l'ensemble, 5 % ($n = 120$) ont été testés positifs à la fois à la PCR et aux anticorps. Sur les 168 participants dont le test PCR s'est révélé positif et qui ont subi un test de détection des anticorps, 29 % ont été testés négatifs pour les anticorps. Sur les 652 participants dont le test PCR s'est révélé négatif et qui ont subi un test de détection d'anticorps, 19 % ont été testés positifs pour les anticorps (FigureS1). Toutes les données démographiques, les symptômes initiaux et actuels sont présentés selon les trois catégories suivantes : positif, négatif et non testé (tableauxS5-S7).

V-2-14 Regroupement:

Trente-quatre symptômes ont été utilisés pour le regroupement des symptômes aigus (tableau 3) et 35 pour les symptômes permanents (tableau 4). Le regroupement basé sur les symptômes aigus (symptômes initiaux ressentis au cours des deux premières semaines) a permis d'identifier deux groupes comme étant le nombre optimal de groupes (Figure S2). Le groupe de symptômes aigus (ASC) 1 comprend la majorité des participants (88 %, n = 2235) qui présentent principalement des symptômes cardio-pulmonaires (toux, essoufflement, pression/étroitesse thoracique, douleur thoracique) et de l'épuisement, tandis que l'ASC2 comprend les 12 % restants (n = 305) qui présentent des symptômes multisystémiques (Figure 3). Les symptômes aigus les plus fréquents dans l'ASC2 sont l'essoufflement, la pression/étanchéité thoracique, la douleur thoracique, les palpitations, la toux (cardio-pulmonaire) ; la perte d'appétit, la diarrhée (gastro-intestinale) ; le manque de concentration, les vertiges, le brouillard cérébral, la confusion (neuro-cognitive) ; les maux de gorge, la voix rauque (nez/gorge) ; les maux de tête, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires (douleur) ; et l'épuisement, les frissons, les troubles du sommeil et la fièvre (systémique). En examinant les symptômes persistants parmi les ASC 1 et 2, nous avons constaté que, bien que les différences entre les groupes aient persisté, elles sont devenues moins distinctes, principalement en raison d'une grande proportion de participants dans l'ASC 1 qui ont développé des symptômes persistants de dysfonctionnement cognitif en plus des symptômes principalement cardio-pulmonaires au fil du temps.

En regroupant les participants sur la base des symptômes persistants, ils ont à nouveau identifié deux groupes optimaux (Figure 3), le groupe de symptômes persistants (OSC) 1 comprenant principalement des participants présentant des symptômes cardio-pulmonaires (essoufflement, douleur thoracique, pression/étroitesse thoracique, palpitations), des symptômes neuro-cognitifs (brouillard cérébral, manque de concentration, problèmes de mémoire, vertiges) et de l'épuisement (n = 2243, 88,8%) ; et OSC2, un groupe minoritaire, comprenant des symptômes persistants multisystémiques (n = 283, 11,2%). Les symptômes permanents les plus fréquents dans le groupe OSC2 sont l'essoufflement, les douleurs thoraciques, la pression et

l'oppression thoraciques, les palpitations (cardio-pulmonaires) ; le brouillard cérébral, le manque de concentration, les problèmes de mémoire, les vertiges, la confusion, les fourmillements (neuro-cognitifs) ; les maux de gorge, la voix rauque, les symptômes nasaux (nez/gorge) ; les maux de tête, les douleurs articulaires, les douleurs dans les jambes, les douleurs musculaires (douleurs) ; et l'épuisement, les troubles du sommeil et les frissons (systémiques). En analyse univariée, l'appartenance à l'OCS2 était associée à des scores de fatigue (FSS) et de PCFS plus élevés, à la nécessité de prendre des congés de maladie, à une capacité réduite à prendre soin de soi, à effectuer des tâches ménagères, à s'occuper d'autres adultes et d'enfants, à travailler, à participer à des loisirs ou à des activités sociales, à un risque accru de perdre son emploi ou de devoir arrêter de travailler, et à une perte de revenus. L'appartenance à l'OSC2 était également associée à la présence d'une maladie préexistante, à un état de santé initial moins bon et à un recours accru aux soins de santé, avec un plus grand nombre de consultations chez le médecin généraliste (tableau 10).

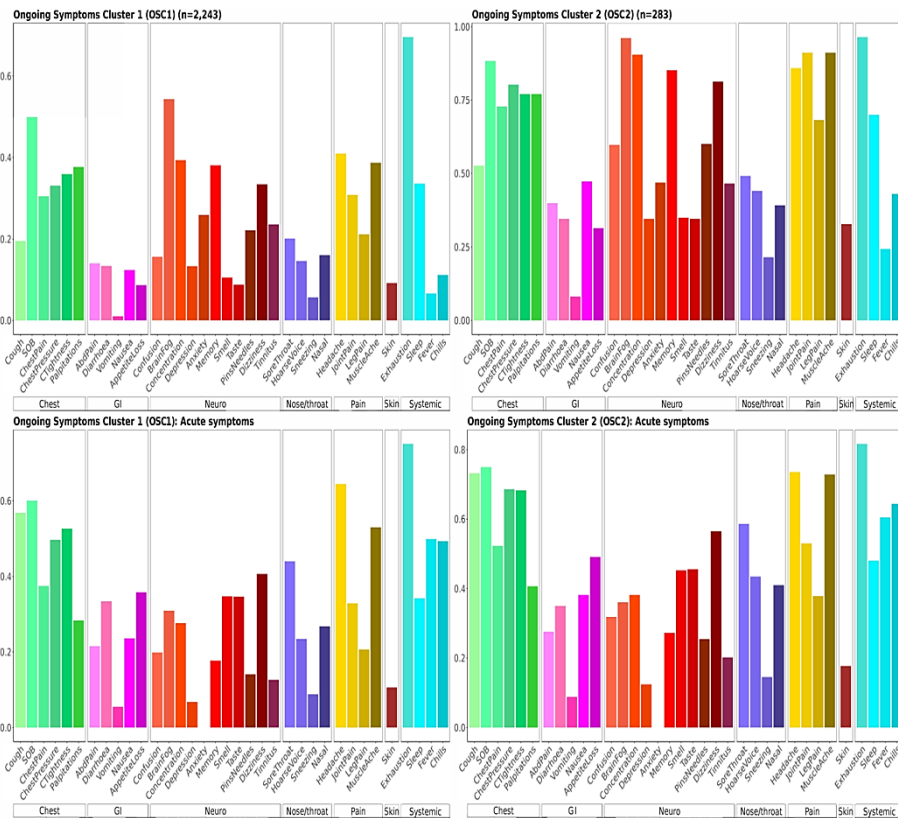


Figure 3: Deux groupes de symptômes permanents et des symptômes aigus parmi ces groupes.

Characteristic ^a	Ongoing symptom cluster (OSC) 1	Ongoing symptom cluster (OSC) 2	p-value ^b
Age (mean)	46.60	44.87	0.01
Gender (Male)	17	7	<0.001
Fatigue Severity Scale Score	5.36	6.30	<0.001
Post COVID-19 Functional Scale Score (PCFS)	2.82	3.29	<0.001
Duration of illness, days	219.73	221.29	0.65
Number of A&E visits	0.74	0.90	0.07
Number of GP consultations	4.71	6.10	<0.001
Number of hospital out-patient appointments	1.74	2.08	0.03
Number of days off sick	74.84	88.77	0.004
Number of days of income lost	109.97	136.88	<0.001
Pre-existing health conditions (Yes)	46	60	<0.001
Alcohol consumption in 12 months before COVID-19 infection			<0.001
Do not drink	3	5	
Did not drink in the past year	10	11	
<Once a month	17	26	
Once a month	8	9	
Few times a month	20	22	
1–3 times a week	29	20	
4–6 times a week	10	7	
Everyday	3	1	
Self-reported health before COVID-19 infection			<0.001
Poor	1	4	
Fair	9	15	
Good	26	33	
Very good	42	35	
Excellent	23	14	
Being ill affected			
Self-care	47	75	<0.001
Childcare	34	43	0.002
Caring for other adults	24	42	<0.001
Domestic chores	83	97	<0.001
Work	74	84	<0.001
Leisure activities	84	94	<0.001
Social activities	75	91	<0.001
Mental health	62	79	<0.001
Hospitalisation for treatment of Long Covid symptoms			<0.001
No	88	83	
Ward–day stay	5	9	
Ward–overnight stay	7	5	
High dependency unit	0	2	
Intensive care unit	0	0	
Ambulatory care	0	0	
Lost job or had/chose to stop work			<0.001
No	80	69	
No but was furloughed	6	8	
Yes	14	23	
Had time off sick			<0.001
No	30	18	
No but was furloughed	5	5	
Yes	65	77	
Loss of income due to COVID-19 illness			<0.001
No	64	48	
Yes	36	52	

^aSummary statistics are expressed as means for continuous variables and percentages for categorical variables.

^bCategorical variables were compared using the chi2 test and continuous variables were compared by regressing the variable on cluster number.



Tableau 10: Corrélats des groupes de symptômes continus (n = 2526).

L'analyse multivariée entièrement ajustée a montré que le fait d'être une femme (OR = 2,0, intervalle de confiance à 95 % (IC) 1,2, 3,4), un mauvais état de santé initial (OR = 3,4, IC à 95 % 1,2, 9,8), d'être membre de l'ACS2 (OR = 2,5, IC à 95 % 1,7, 3,5), un nombre plus élevé de symptômes aigus liés à différents systèmes organiques (OR = 1,2, IC à 95 % 1,04, 1,31) étaient positivement associés à l'appartenance au groupe OCS2 le plus sévère. Un âge plus avancé (>60 ans) (OR = 0,35, 95 % CI 0,19, 0,66), un revenu plus élevé (OR = 0,85 par augmentation de la catégorie de revenu, 95 % CI 0,75, 0,95) et un repos suffisant au cours des deux premières semaines de la maladie (OR = 0,68, 95 % CI 0,46, 0,99) semblaient être des facteurs de protection contre l'OCS2. L'appartenance à la catégorie OCS2 n'était pas liée à la durée écoulée depuis l'apparition des symptômes aigus (Figure 4).

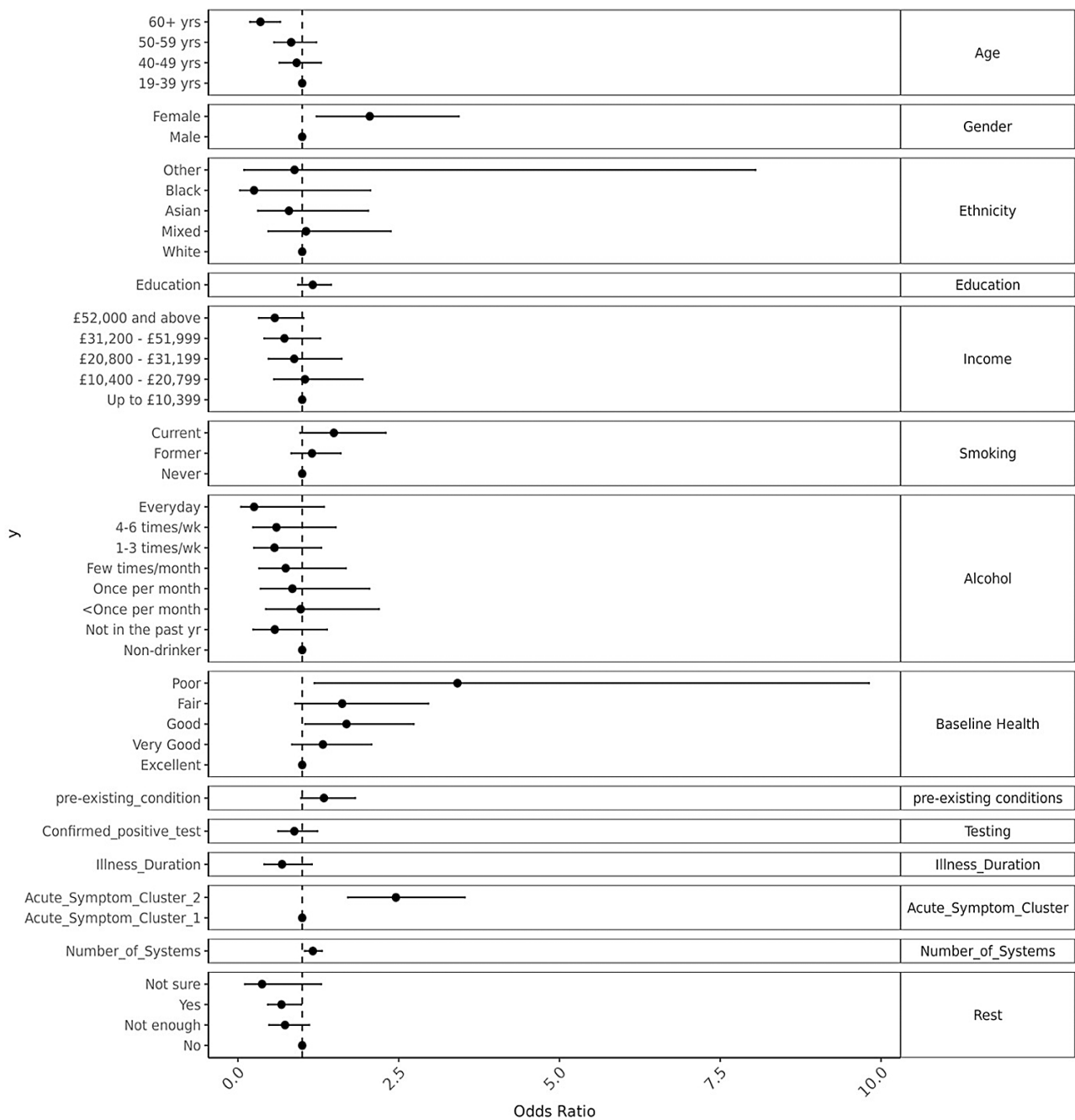


Figure 4: Associations ajustées avec le développement d'un groupe de symptômes continus multisystémiques (OSC) 2.

Dans les analyses de sensibilité, Nisreen Alwan et ses collègues s'ont limités aux participants qui ont déclaré une confirmation d'infection en laboratoire. Lors du regroupement hiérarchique en deux groupes, cohérent avec notre regroupement sur l'ensemble des données, Nisreen Alwan et ses collègues ont à nouveau identifié un groupe majoritaire avec des symptômes cardio-pulmonaires, neurocognitifs et

d'épuisement dominants (n = 576), et un groupe minoritaire multisystème où les symptômes liés à tous les systèmes étaient communs (n = 99) (Figure S4). Ils ont constaté une forte corrélation entre les grappes permanentes identifiées avec l'ensemble des données et celles identifiées en limitant les données aux seuls cas confirmés en laboratoire (r : 0,56, p : 0,001).

V-2-15 Transition entre les groupes :

En examinant l'appartenance aux groupes de symptômes aigus en fonction du nombre de systèmes présentant au moins un symptôme, ils ont constaté que 98 % des groupes de l'ASC2 comportaient 5 systèmes ou plus, contre 56 % pour l'ASC1. Même si les groupes de symptômes aigus prédisent fortement les groupes de symptômes continus, il y a un mouvement entre les groupes. Parmi les patients de l'OSC2, 73 % avaient 5 systèmes ou plus impliqués, contre 59 % dans l'OSC1. Dans les deux groupes, l'atteinte multisystémique était plus importante pendant la phase d'infection aiguë que pendant la phase de symptômes persistants. Parmi les 2223 participants regroupés dans le groupe ASC1, 9% (n = 202) passent dans le groupe OSC2 au fil du temps, ce qui suggère une augmentation de la gravité. Parmi les 305 participants en ASC2, 27 % (n = 81) restent dans ce groupe, les autres passant en OSC1, avec des symptômes cardio-pulmonaires, neurologiques et de fatigue prédominants. Le passage de l'ASC1 à l'OSC2 semble dépendre du nombre de systèmes d'organes touchés, les personnes présentant davantage de symptômes liés à plusieurs systèmes étant plus susceptibles de passer dans le groupe le plus sévère (FigureS5).

L'analyse multivariée suggère que le sexe et l'âge sont tous deux des facteurs prédictifs de la transition de l'ASC1 vers l'OSC2 plus sévère, les femmes étant plus à risque (OR = 1,8 ; 95 % CI 1,1, 3,2), et les participants âgés de plus de 60 ans étant moins à risque (OR = 0,30, 95 % CI 0,14-0,65). Le nombre de systèmes présentant au moins un symptôme associé était également associé à une probabilité plus élevée de passer de la catégorie ASC1 à la catégorie OSC2 (OR = 1,1 ; IC à 95 % 1,0 ; 1,3), tandis que le fait d'avoir un test positif confirmé (OR = 0,66 ; IC à 95 % 0,44 ; 0,99) et de s'être bien reposé au cours des deux premières semaines de la maladie était associé à une probabilité plus faible de passer de la catégorie ASC1 à la catégorie OSC2 (OR =

0,66 ; IC à 95 % 0,44 ; 0,99) (FigS6). L'analyse multivariée a été ajustée en fonction de la durée de la maladie, qui n'a pas été associée au passage de l'ASC1 à l'OSC2. Le mois de l'infection n'a pas été inclus comme effet fixe dans l'analyse en raison de la multi-collinearité avec la durée de la maladie.

V-2-16 Discussion :

Les résultats de cette enquête indiquent que le Long COVID est une maladie multisystémique débilante pour de nombreuses personnes qui en font l'expérience. Bien que 9 participants sur 10 aient déclaré être en bonne, très bonne ou excellente santé avant l'infection, un tiers d'entre eux ont déclaré qu'ils étaient incapables de vivre seuls sans aide six semaines après le début de la maladie. Au bout de sept mois en moyenne, 50 % des participants ont déclaré que leur maladie affectait leurs soins personnels, 64 % ont déclaré qu'elle affectait leur santé mentale et 75 % ont déclaré qu'elle affectait leur travail. La majorité des participants ont déclaré que leur maladie était fluctuante ou qu'elle se manifestait par des rechutes ou des rémissions. Deux tiers d'entre eux ont dû s'absenter de leur travail pour cause de maladie et plus d'un tiers ont déclaré avoir perdu des revenus à cause de leur maladie. Les symptômes d'épuisement, de dysfonctionnement cognitif, d'essoufflement, de maux de tête, de pression ou d'oppression thoracique et de douleurs musculaires prédominaient. 86 % des participants ont obtenu un score de 4 ou plus sur l'échelle de gravité de la fatigue. Pour la plupart des participants, plusieurs de leurs symptômes initiaux se sont atténués avec le temps, à l'exception des dysfonctionnements cognitifs et des palpitations. Cependant, pour une minorité de participants qui présentaient dès le départ une atteinte multisystémique étendue, de nombreux symptômes ont eu tendance à devenir plus fréquents avec le temps.

V-2-17 Limites :

Il s'agit d'une enquête non représentative qui a recruté par l'intermédiaire de groupes de soutien en ligne et, de manière générale, par les médias sociaux. La méthode d'échantillonnage de l'enquête était un échantillonnage de commodité non probabiliste. Cela signifie que l'échantillon n'a pas été tiré au hasard de la population

concernée pour garantir sa représentativité, et que les résultats ne peuvent donc pas être généralisés aux groupes non représentés parmi les participants, ni être utilisés de quelque manière que ce soit pour calculer la prévalence de la longue COVID-19. Les personnes interrogées étaient majoritairement blanches, de sexe féminin et de statut socio-économique élevé. Les personnes vivant avec un long COVID qui utilisent les médias sociaux (et qui ont donc pu accéder à l'enquête) pourraient présenter des caractéristiques différentes de celles des personnes qui n'utilisent pas ces plateformes. En effet, certaines des personnes atteintes d'une longue COVID au sein de la communauté et qui souffrent d'une mauvaise santé peuvent ne pas réaliser qu'elle est due à une longue COVID, en particulier si leur infection n'a pas été confirmée en laboratoire au départ. Les données de l'enquête sur les infections à coronavirus de l'Office of National Statistics, une vaste enquête à échantillonnage aléatoire portant sur environ 140 000 ménages de toutes les régions du Royaume-Uni, ont montré une prévalence plus élevée de la maladie de Covid longue à la suite d'une infection confirmée ou suspectée chez les femmes, les adultes âgés de 35 à 69 ans et les personnes vivant dans les zones les plus défavorisées, sans différences marquées entre les groupes ethniques.

Nisreen Alwan et ses collègues ont essayé de faire en sorte que l'enquête soit aussi courte que possible pour qu'elle soit gérable, c'est pourquoi certains détails concernant les caractéristiques de base, comme l'indice de masse corporelle, qui nécessite une auto-mesure, n'ont pas été recueillis. Bien que Nisreen Alwan et ses collègues ont posé des questions sur l'état de santé antérieur en général, Nisreen Alwan et ses collègues n'ont pas vérifié la prévalence/l'absence de chaque symptôme déclaré avant l'enquête COVID-19. Compte tenu de la gravité et des niveaux d'incapacité variables parmi les participants aux stades ultérieurs de la maladie, il existe également une possibilité de biais de rappel dans cette enquête, car les données relatives au stade aigu et à l'état fonctionnel à 6 semaines ont été collectées rétrospectivement. L'enquête visait également à recueillir des données sur les personnes qui s'étaient rétablies d'une COVID longue et d'une COVID-19 aiguë de courte durée, afin de permettre des comparaisons des symptômes aigus entre les deux groupes. Cependant, le nombre de réponses de ces groupes était trop faible pour permettre des comparaisons adéquates.

Cela reflète probablement la motivation des personnes atteintes de Covid longue à participer à des recherches dont l'objectif principal est la Covid longue. Les personnes présentant davantage de symptômes ou des symptômes plus graves sont peut-être plus susceptibles de répondre à l'enquête.

Un peu plus d'un quart des participants à l'enquête ont déclaré avoir des preuves de confirmation de COVID-19 en laboratoire. Cependant, les seules différences prononcées dans les symptômes actuels entre les personnes dont la présence a été confirmée par le laboratoire et celles qui ne l'ont pas été concernent la perte ou l'altération de l'odorat et du goût. Ce résultat est cohérent avec l'autre enquête menée auprès des patients, qui incluait à la fois des cas confirmés et des cas suspectés de COVID-19. Cette différence peut potentiellement s'expliquer par le fait que les personnes qui présentent ces symptômes sont plus susceptibles de demander un test, car ils sont spécifiques au COVID-19 et font l'objet d'une publicité importante dans les campagnes de santé publique, comme au Royaume-Uni, contrairement à de nombreux autres symptômes courants. Avant que la perte d'appétit et de goût ne soit ajoutée à la liste des symptômes, il se peut que les personnes qui en souffrent soient plus susceptibles de consulter un médecin et donc de subir un test dès le début de leur maladie. Il est important de noter que les personnes ayant déclaré un test négatif étaient plus susceptibles de subir un test à un stade beaucoup plus avancé de la maladie que les personnes ayant déclaré un test positif, ce qui, là encore, est conforme aux conclusions de Davis et al. Par ailleurs, les limites de la précision des tests et l'importance du moment du test (qu'il s'agisse de la PCR ou des anticorps) pour déterminer l'infection par le SRAS-CoV-2 sont désormais bien connues. La sensibilité du test PCR diminue avec le temps à partir du début de l'infection, passant de 77 % à 4 jours à 50 % à 10 jours. Il apparaît également que le Covid Long est lui-même lié à une faible réponse des anticorps au SRAS-CoV-2, ce qui pourrait être impliqué dans le processus immunologique sous-jacent à cette maladie.

V-2-18 Participation des patients :

L'un des principaux atouts de cette enquête est qu'elle a été réalisée en collaboration avec des personnes atteintes d'une affection de longue COVID (PWLC).

L'idée de l'enquête est venue des PLC et ils ont été impliqués dans la recherche depuis les premières discussions jusqu'à la rédaction du manuscrit. Il était important pour nous de poser des questions qui reflètent les principales préoccupations exprimées par les PwLC. NAA a connu les symptômes de la longue COVID et a été un fervent défenseur de la reconnaissance et de la mesure de cette affection. MEO et CH, bien qu'ils aient eux-mêmes vécu la longue COVID, ont une vue d'ensemble des symptômes, du handicap, de l'évolution de la maladie et des préoccupations exprimées dans les groupes de soutien et d'autres forums nationaux, en raison de leur implication importante dans la défense de la longue COVID. Les questions de l'enquête ont également fait l'objet d'une large contribution de la part des membres du groupe Facebook COVID-19 Research Involvement Group et ont été remaniées à plusieurs reprises sur la base de tous les commentaires reçus.

Bien que l'inclusion dans l'enquête des cas suspects et des cas confirmés en laboratoire soit considérée comme une limite, nous estimons que c'est aussi un point fort de l'enquête. Les tests communautaires au Royaume-Uni ont été interrompus au début du mois de mars 2020, mais sont devenus accessibles aux travailleurs essentiels en mai 2020, et les tests communautaires ont été relancés à la fin du printemps et à l'été 2020. Il est essentiel que les personnes qui ont été infectées lors de la première vague de la pandémie et qui n'ont pas pu accéder au dépistage pendant la phase aiguë de leur maladie soient incluses dans la recherche. Ces personnes représentent une grande partie des personnes vivant actuellement avec le COVID long et ont la plus longue durée de maladie, ce qui fait qu'il est essentiel de les inclure dans les études sur l'évolution de la maladie et le pronostic. Nous soutenons que les personnes présentant des symptômes aigus de COVID-19 à un moment où la prévalence nationale de l'infection est élevée, et qui ne se sont pas rétablies pendant des mois après leur épisode aigu, sont très susceptibles d'avoir été infectées par le SRAS-CoV-2, même si leur accès aux tests de laboratoire a été retardé ou n'a pas été possible à l'époque.

V-2-19 Principaux résultats et comparaison avec d'autres données :

Seuls 10 % des participants à l'enquête ont déclaré être en moins bonne santé avant l'infection. La nature récurrente (qui va et vient) ou fluctuante de la maladie était

une caractéristique dominante chez la plupart des participants, mais près des trois quarts d'entre eux présentaient des symptômes quotidiens. De nombreux participants ont identifié des facteurs déclenchant leurs symptômes, notamment l'activité physique ou cognitive, le stress, les troubles du sommeil et les tâches ménagères. Éviter les activités qui déclenchent les symptômes signifie adapter les habitudes de vie en conséquence. Certaines personnes peuvent avoir des circonstances de vie et des types d'emploi qui leur permettent de le faire, tandis que d'autres ne le peuvent pas, ce qui les amène à se sentir plus mal. Cette situation est susceptible d'aggraver les inégalités sanitaires et socio-économiques. Les symptômes qui prévalaient dans la phase aiguë de la maladie et qui étaient également fréquents au moment de la réalisation de l'enquête comprenaient l'épuisement, l'essoufflement, les maux de tête et la pression (lourdeur) et/ou l'oppression thoracique. L'anxiété a été signalée par 28 % des participants et la dépression par 18 % d'entre eux. Les raisons de l'anxiété chez les personnes atteintes de la maladie de Long Covid sont multiples : la nature inconnue et le pronostic de la maladie, l'absence de traitement définitif et l'anxiété de ne pas être cru par les autres, y compris les professionnels de la santé et les employeurs.

Le regroupement des symptômes en cours a permis de détecter un groupe minoritaire (OSC2 : 11 %) avec une plus grande implication multisystémique que la majorité des participants (OSC1). Dans l'analyse ajustée, le fait de déclarer s'être suffisamment reposé au cours des deux premières semaines de la maladie était associé à une moindre probabilité d'appartenir à ce groupe. Il était également associé à une moindre probabilité de passer de l'ASC1 à l'OSC2. Le repos à la suite d'une infection aiguë est recommandé pour prévenir le Long Covid. Cependant, prendre des semaines pour récupérer n'est pas toujours un choix pour les personnes qui ont des responsabilités professionnelles ou familiales urgentes, ou pour celles qui ne peuvent pas prendre de congés de maladie adéquats en raison de droits limités en matière d'emploi ou de difficultés financières.

Ils ont stratifié tous leurs principaux résultats en fonction de la positivité du test. La plupart des caractéristiques étaient similaires entre les personnes dont le test a été confirmé par le laboratoire et celles qui ne l'ont pas été. Une plus grande proportion de

répondants dont le test était positif ont déclaré s'être bien reposés au cours des deux premières semaines de l'infection (60 % contre 52 %). Cela pourrait être dû au fait qu'ils ont reconnu la gravité d'une maladie à COVID-19 après avoir eu un test positif au SARS-CoV-2 et qu'ils ont consacré plus de temps et de ressources à leur rétablissement et à leur récupération. Cela peut à son tour être lié à la constatation que les personnes dont le test a été confirmé par le laboratoire ont fait état d'une incapacité fonctionnelle moindre et d'une plus faible proportion de pertes de revenus (33 % contre 39 %). Cependant, une proportion considérable d'entre eux étaient encore gravement affectés sur le plan fonctionnel : 28 % étaient incapables de vivre seuls sans aide, 59 % étaient incapables d'effectuer les activités et les tâches habituelles, 87 % évitaient certaines activités ou tâches à six semaines et 28 % présentaient des limitations fonctionnelles sévères. En outre, la durée de la perte de revenu due à la maladie était plus élevée chez les personnes dont le test n'avait pas été confirmé. Comme la majorité des personnes interrogées ont déclaré être encore malades au moment où elles ont répondu à l'enquête, cette durée est susceptible d'augmenter. Cela peut signifier que les personnes dont le test a été confirmé par le laboratoire ont bénéficié d'un avantage en termes de reconnaissance clinique et de droits en matière d'emploi.

Les résultats descriptifs de cette enquête sur la maladie de COVID sont conformes aux résultats d'une autre enquête en ligne sur la maladie de Covid, à laquelle ont participé des personnes originaires de 56 pays, dont une majorité des États-Unis. Les deux enquêtes ont montré que les symptômes de la maladie de longue COVID affectent plusieurs systèmes organiques, la fatigue et le dysfonctionnement cognitif étant identifiés comme les symptômes persistants les plus courants. Cependant, Davis et al ont recueilli des données sur un plus grand nombre de symptômes et ont donc identifié un plus grand nombre de systèmes organiques concernés. Les déclencheurs courants de la réapparition ou de l'exacerbation des symptômes sont l'activité physique, l'activité cognitive et le stress, bien que notre enquête ait également identifié les troubles du sommeil comme un déclencheur courant.

Une étude danoise portant sur le suivi de 198 patients COVID-19 PCR positifs non hospitalisés à 4 semaines et de 129 patients à 12 semaines a abouti à des résultats

similaires aux nôtres, la fatigue et les symptômes cognitifs étant les plus fréquents. Il n'y avait pas de différences majeures dans la prévalence des symptômes à ces deux moments, à l'exception de la perte d'odorat/de goût qui était moins fréquente à 12 semaines qu'à 4 semaines de l'apparition de la maladie. Les femmes et les personnes ayant un indice de masse corporelle plus élevé étaient plus susceptibles de souffrir d'une maladie persistante. Une étude menée dans les îles Féroé sur 180 patients positifs à la PCR, principalement non hospitalisés, a révélé que 20 % d'entre eux présentaient trois symptômes ou plus après un suivi moyen d'environ quatre mois, les symptômes les plus fréquents étant la fatigue, la perte d'odorat et de goût et les douleurs articulaires. Dans cette étude, la proportion de participants présentant des symptômes continus était beaucoup plus élevée que celle des participants présentant des symptômes aigus pour la plupart des symptômes, y compris la fatigue. Seuls 14 % de nos participants ont déclaré que l'épuisement était un nouveau symptôme non observé au cours des deux premières semaines de la maladie, tandis que 36 % ont déclaré que le brouillard cérébral, 31 % les problèmes de mémoire et 27 % le manque de concentration étaient des symptômes qu'ils n'avaient pas ressentis au cours des deux premières semaines de la maladie. Il est possible que ces symptômes aient été ressentis au cours des deux premières semaines, mais qu'ils n'aient pas été spécifiquement identifiés ou rappelés en raison des nombreux autres symptômes, notamment la fièvre, et du fait que les personnes étaient potentiellement trop malades pour effectuer des tâches cognitives nécessitant de la concentration.

Une étude qui a recruté des cas confirmés et suspectés de COVID-19 dans des groupes Facebook aux Pays-Bas et en Belgique a révélé que le nombre moyen de symptômes parmi les patients non hospitalisés était de 14, contre une moyenne de 12 symptômes initiaux et de 10 symptômes continus dans notre enquête. Les symptômes les plus fréquents étaient similaires à ceux que nous avons trouvés, notamment la fatigue, l'essoufflement, les maux de tête et l'oppression thoracique, mais les symptômes de dysfonctionnement cognitif n'ont pas fait l'objet d'un item dans leur questionnaire. Ces symptômes ont été inclus en tant que texte ouvert, mais n'ont pas été analysés. Dans un autre article de cette étude, il a été rapporté que 52 % des patients avaient besoin d'aide pour leurs soins personnels plus de deux mois après

l'apparition des symptômes, alors qu'ils n'étaient que 8 % avant l'infection. Dans notre enquête, 32 % des patients ont déclaré ne pas pouvoir vivre seuls sans aide six semaines après le début de la maladie. Au moment de répondre à l'enquête, une proportion similaire (50 %) a déclaré que le fait d'être malade affectait sa capacité à s'occuper de soi-même.

V-2-20 Implications pour la recherche et la pratique :

De nombreuses questions restent sans réponse et nécessitent des recherches supplémentaires. Sur la base des résultats de cette enquête, il s'agit notamment de mieux comprendre la progression de la maladie et d'étudier le regroupement longitudinal des symptômes et de la pathologie des organes. Ceci est important pour éclairer le pronostic et la prédiction de la progression à un stade précoce de la maladie, ce qui permettra à son tour de déterminer l'intensité et le moment des interventions appropriées. La question de savoir quels sont les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques qui permettent de "guérir" le Long Covid ou d'améliorer la qualité de vie et de prévenir les complications doit également faire l'objet de recherches urgentes. L'impact de la longue COVID sur les groupes socio-économiques défavorisés et les minorités ethniques doit être quantifié. Les mécanismes potentiels expliquant pourquoi certains groupes d'âge ou démographiques peuvent être plus à risque doivent être explorés. L'accès équitable, inclusif et efficace aux soins de santé est un droit fondamental pour toutes les personnes vivant avec le Long COVID et doit être systématiquement modélisé pour s'assurer que les services ne contribuent pas à aggraver les disparités en matière de santé.

Des études sur les maladies de longue durée fondées à la fois sur des enquêtes et sur des dossiers cliniques sont nécessaires, car elles se complètent mutuellement. On suppose que les études Long Covid basées sur le recrutement dans les soins primaires, les cliniques Long Covid ou les données des dossiers cliniques ne sont pas biaisées par rapport aux enquêtes communautaires. Cependant, bien que cette hypothèse puisse être justifiée pour d'autres conditions médicales plus établies, elle ne s'applique pas nécessairement à Long Covid. Actuellement, l'accès aux soins de santé pour le Long COVID dépend de nombreux facteurs qui peuvent rendre la recherche sur

les soins de santé sélective et non représentative. Il s'agit notamment de savoir si la personne a été testée ou non, hospitalisée ou non, et si elle est consciente que son état de santé peut être lié à l'infection par le SRAS-CoV-2. Ces éléments, parmi d'autres facteurs sociodémographiques, influenceront leur comportement en matière de recherche de santé. En outre, les variations de diagnostic et les biais cognitifs des cliniciens en l'absence de lignes directrices objectives sur la définition des cas peuvent jouer un rôle dans le choix des personnes qui obtiennent un diagnostic et qui sont codées dans les dossiers médicaux en tant que Long COVID. Par conséquent, les futures recherches appliquées devront trianguler les résultats d'enquêtes représentatives au niveau communautaire, d'études sur les soins de santé et de recherches qualitatives sur les expériences vécues par les patients.

La prévalence du Long COVID reste incertaine et dépend des définitions de cas utilisées et de la durée du suivi. Toutefois, Nisreen Alwan et ses collègues savent à ce stade qu'elle n'est pas rare, y compris chez les personnes dont l'infection était considérée comme "légère". Le nombre de cas continuera d'augmenter si le virus continue de se propager, c'est pourquoi la question de la Covid longue et de son impact en termes de maladie et d'invalidité est vitale pour la pandémie et la politique de santé publique. Cette recherche démontre l'impact de cette maladie prolongée sur les activités quotidiennes, le travail, la santé physique et mentale d'un échantillon de personnes en âge de travailler, majoritairement en bonne santé, avant l'infection. Nisreen Alwan et ses collègues explorent la manière dont les symptômes aigus sont liés aux symptômes permanents, ce qui constitue une première étape pour lui aider à caractériser des sous-groupes au sein de l'ensemble Long COVID. Le Long Covid est clairement une maladie multisystémique, et les personnes qui en sont atteintes doivent pouvoir recevoir des soins de la part d'une équipe multidisciplinaire coordonnée. Le modèle actuel des cliniques Long COVID au Royaume-Uni ne sera couronné de succès que s'il existe des voies d'orientation et des définitions de cas claires, inclusives et équitables, et si des données cliniques, des investigations, des traitements et une rééducation fondée sur des données probantes sont disponibles de manière efficace et avec des ressources adéquates.[33]

V-3 Les erreurs héritées et acquises de l'immunité de l'interféron de type I régissent la susceptibilité au COVID-19 et au syndrome inflammatoire systémique chez les enfants. ADDIN ZOTERO_ITEM CSL_CITATION

```
{"citationID":"n8gBOtLM","properties":{"formattedCitation":"[34]","plainCitation":"[34]","noteIndex":0},"citationItems":[{"id":113,"uris":["http://zotero.org/users/12452750/items/5TJ8FC4W"],"itemData":{"id":113,"type":"document"}],"schema":"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"}
```

[34]

Depuis le début de la pandémie de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/coronavirus 2019 (COVID-19), les efforts mondiaux de séquençage ont conduit dans le domaine des erreurs innées de l'immunité, et inspirés en particulier par des recherches antérieures sur la grippe mortelle, ils ont révélé que des erreurs innées connues et nouvelles affectant l'immunité contre l'interféron de type I sont à l'origine du COVID-19 critique dans jusqu'à 5 % des cas. En outre, des auto-anticorps neutralisants contre les interférons de type I ont été identifiés chez près de 20 % des patients atteints de COVID-19 critique âgés de plus de 80 ans et dans 20 % des cas mortels, avec une prévalence plus élevée chez les hommes et les personnes âgées de plus de 70 ans. En outre, des erreurs innées altérant la régulation des réponses de l'interféron de type I et la dégradation de l'ARN ont été identifiées comme causes du syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants, un état hyperinflammatoire potentiellement mortel qui complique l'infection initiale par le SRAS-CoV-2, par ailleurs bénigne, chez les enfants et les jeunes adultes. Une meilleure compréhension de ces mécanismes immunologiques peut aider à concevoir des traitements pour le COVID-19 sévère, le syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant, le COVID long et le neuro-COVID.

En décembre 2019, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) est apparu comme un nouvel agent pathogène humain responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), une infection caractérisée par une pneumonie et une insuffisance respiratoire aiguë dans une proportion significative de cas (5 %-15 %). Comme les autres virus respiratoires, le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules

épithéliales respiratoires et les infecte, principalement en se liant au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), où il se réplique. Il peut ensuite se propager à d'autres organes, principalement par le biais d'une phase virémique. La détection des composants viraux par les récepteurs de reconnaissance des formes (y compris les récepteurs de type Toll [TLR], les récepteurs de type RIG-I (gène inductible à l'acide rétinoïque) et les récepteurs de type NLR (domaine d'oligomérisation de liaison au nucléotide)) et les capteurs cytosoliques (tels que la guanosine monophosphate cyclique-AMP synthase), active une réponse antivirale dans les cellules épithéliales infectées ainsi que dans les leucocytes régissant la réponse immunitaire innée, tels que les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques, les neutrophiles et les cellules lymphoïdes innées. L'interféron de type I et de type III émet un signal par l'intermédiaire des récepteurs de l'interféron (IFNAR1/2 pour l'interféron de type I et IFNLR1/IL10RB pour l'interféron de type III) et des transducteurs de signaux et activateurs de la transcription (STAT) 1 et 2, qui se combinent avec le facteur de régulation de l'interféron 9 (IRF9) pour induire l'expression de gènes stimulés par l'interféron et responsables de la défense antivirale. La réponse à l'interféron doit être finement ajustée pour trouver un équilibre entre la clairance du virus et la prévention d'une inflammation excessive, qui peut être exacerbée par l'activation de l'inflammasome induite par le virus et provoquer une tempête de cytokines médiée par la mort des cellules inflammatoires.

Dès le début de la pandémie, environ 0,5 % à 1 % des patients sont décédés et 2 % à 4 % ont été atteints d'une maladie grave à l'échelle mondiale. Les facteurs de risque de COVID-19 critiques sont l'âge (avec un doublement du risque tous les 5 ans d'âge), le sexe masculin et les comorbidités telles que l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies pulmonaires chroniques. Toutefois, l'impact des comorbidités en termes de rapport de cotes est au mieux limité et n'explique pas la variabilité interindividuelle frappante de la gravité de la maladie après une infection par le SRAS-CoV-2. Pour tenter d'expliquer cette variabilité, plusieurs consortiums internationaux ont recherché à grande échelle des variantes génétiques humaines rares ou communes susceptibles de modifier le risque d'infection ou de COVID-19 grave. 9, En particulier, le COVID Human Genetic Effort a fait des découvertes décisives pour expliquer la COVID-19 critique. Par

conséquent, une meilleure compréhension des acteurs clés de la défense humaine contre le SRAS-CoV-2 a conduit à la découverte d'autres facteurs de risque immunologiques acquis. Enfin, la recherche s'est également concentrée sur les complications déroutantes de COVID-19, telles que la maladie inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C), la COVID longue et les "orteils COVID". Nous passons ici en revue les résultats qui ont mis en lumière les défauts de l'immunité innée à l'origine de la susceptibilité au COVID-19 et à la MIS-C (résumés dans les tableaux I, II et III et dans la figure 1). L'implication de ces résultats sur la mise en œuvre d'un traitement ciblé chez les patients atteints d'erreurs innées de l'immunité ou de leurs phénotypes dépasse le cadre de cette revue, et nous renvoyons les lecteurs à une revue précédente sur ce sujet.

Tableau I : Erreurs innées de l'immunité à l'interféron de type I sous-tendant la susceptibilité à la pneumonie sévère à COVID:

Gène :	Héritage :	Autres phénotypes connus :
IRF7	AR	Pneumonie grippale
	AD	NA
IFNAR1	AR	Sensibilité fatale aux vaccins viraux vivants, HLH
	AD	NA
TLR7	XLR	NA
TLR3	AD	Pneumonie grippale, encéphalite à herpès simplex
UNC93B1	AD	NA (encéphalite à herpès simplex AR)
TICAM1	AD	Encéphalite à herpès simplex
TBK1	AD	Encéphalite à herpès simplex
IRF3	AD	Encéphalite à herpès simplex
IFNAR2	AD	NA (susceptibilité fatale aux vaccins viraux vivants)
STAT2	AR	Pneumonie grippale, sensibilité fatale aux vaccins viraux vivants, HLH
TYK2	AR	Susceptibilité aux mycobactéries et aux virus, syndrome d'hyper-IgE
MYD88 et IRAK4	AR	Infections pyogènes

Le mécanisme est la perturbation d'un médiateur essentiel des réponses à l'interféron de type I. La proportion de pneumonies sévères à COVID chez les jeunes patients (<60 ans) est expliquée dans 1% à 5% des cas.

Tableau II : Phénocopies auto-immunes des défauts de l'interféron de type I qui sous-tendent la susceptibilité à la pneumonie sévère COVID

Phénocopies des défauts de l'interféron de type I :
Patients traités par IFN- α recombinant ou IFN- β Patients atteints de maladies auto-immunes : LED, myasthénie grave, thymome Syndrome de polyendocrinopathie auto-immune 1 (APS1, mutations AIRE) Dérèglement immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie, XL (IPEX, mutations FOXP3) Mutations hypomorphes RAG1/RAG2 Auto-anticorps circulants chez des personnes par ailleurs en bonne santé, principalement des hommes et des personnes âgées de plus de 65 ans.

Le mécanisme est constitué d'auto-anticorps neutralisants contre l'IFN de type I. La proportion de pneumonies critiques à COVID est expliquée dans 15 à 20 % des cas.

Tableau III : Erreurs innées de l'immunité sous-jacentes à la susceptibilité au MIS-C :

Gène :	Héritage	Autres phénotypes connus :
	:	
XIAP	XL	HLH familiale
CYBB	XL	Maladie granulomateuse chronique
SOCS1	AD	Auto-immunité familiale précoce
OAS1	AR	NA
OAS2	AR	NA
RNASE	AR	NA

L		
---	--	--

Le mécanisme est une réponse inflammatoire excessive au SRAS-CoV-2 due à une dégradation déficiente de l'ARN viral et/ou à une activation dérégulée de l'interféron et de l'inflammasome.

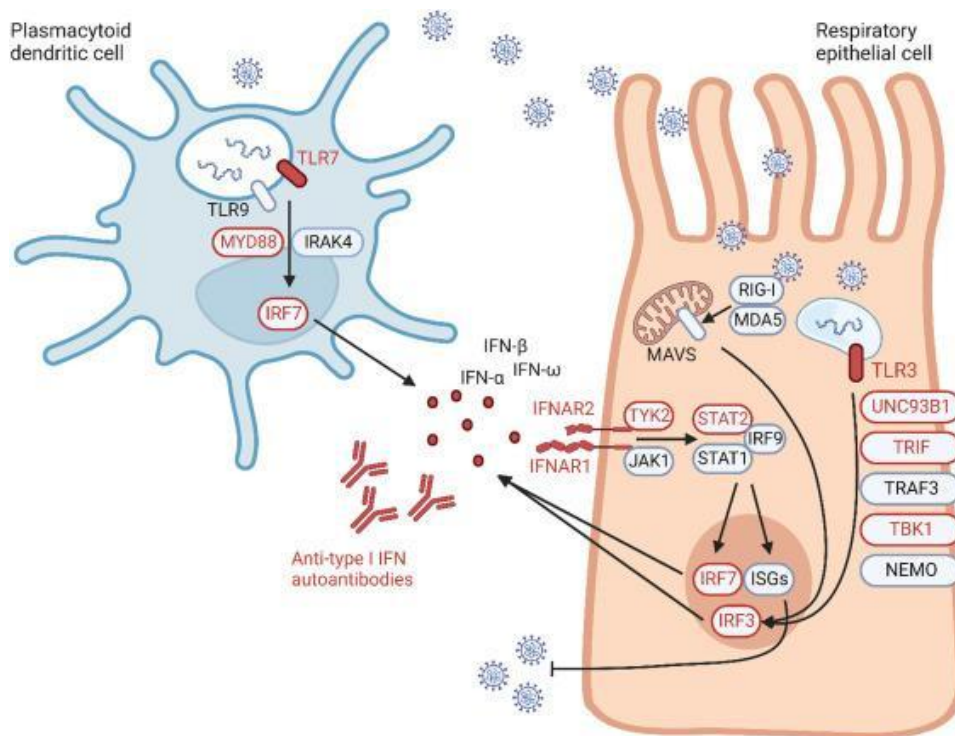


Fig. 1. Erreurs innées de l'immunité à l'interféron de type I (IFN) et leurs phénotypes entraînant une susceptibilité à la forme grave de COVID-19.

L'activation des réponses IFN de type I dans les cellules épithéliales respiratoires et les cellules dendritiques plasmacytoïdes à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2 est illustrée. Les particules virales traitées par les endosomes activent les TLR3, TLR7 et TLR9. TLR3 émet un signal par l'intermédiaire de UNC93 B1, TRIF, TRAF3, TBK1 et NEMO pour induire IRF3. IRF3 est également activé par RIG-I et MDA5, qui signalent par le biais de la signalisation antivirale mitochondriale (MAVS) suite à la détection intracellulaire d'acides nucléiques viraux. TLR7 et TLR9 signalent plutôt via MYD88 et IRAK4 pour induire IRF7. IRF7 et IRF3 sont tous deux des facteurs de transcription conduisant à la production d'IFN de type I qui, à leur tour, se lie à leur récepteur et signalent via le complexe STAT1-STAT2-IRF9 pour induire IRF7 et la transcription de gènes stimulés par l'interféron, qui ont des activités antivirales étendues. Des erreurs innées monogéniques de gènes impliqués dans ces réponses ont été trouvées chez des patients atteints de COVID-19 critique ou mortel et sont indiquées en rouge. Une phénotype de ces erreurs innées est représentée par des auto-anticorps neutralisants contre l'IFN de type I, que l'on trouve également chez une proportion significative de patients atteints de COVID-19 grave.

V-3-1 Défauts monogéniques de l'interféron de type I et COVID-19 grave :

L'effort génétique humain COVID s'est d'abord concentré sur les erreurs innées de l'immunité de l'interféron de type I chez les patients atteints du COVID-19, qui met en jeu le pronostic vital. Le SRAS-CoV-2 et la grippe sont tous deux des virus à ARN qui affectent les voies respiratoires et provoquent des pneumonies potentiellement mortelles. On a donc émis l'hypothèse que la prédisposition au COVID-19 critique et à la grippe pouvait être allélique. Zhang et al ont donc analysé 3 loci génétiques sous-jacents à la susceptibilité à la grippe (TLR3, IRF7 et IRF9) et 10 autres loci étroitement liés impliqués dans les réponses antivirales (TRIF, TRAF3, TBK1, UNC93 B1, IRF3, STAT1, STAT2, IFNAR1, IFNAR2 et NEMO) chez 659 patients de tous âges atteints de COVID-19 critique et dans un groupe témoin de 534 individus atteints de COVID-19 léger ou asymptomatique. Ils ont trouvé un enrichissement en variants pathogènes monoalléliques et bialléliques dans 8 gènes (TLR3, UNC93 B1, TRIF, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1 et IFNAR2) chez les patients mais pas dans le groupe de contrôle. Un défaut de l'immunité de l'interféron de type I dépendant du TLR3 et de l'IRF7 a été démontré dans les cellules présentant un déficit complet en IRF7 et IFNAR1, de même qu'une réponse intracellulaire altérée à l'infection par le SARS-CoV-2 in vitro et des niveaux sériques d'interféron de type I significativement plus faibles in vivo. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs autres rapports faisant état d'un déficit autosomique récessif en IRF7, IFNAR1, TBK1 et TYK2 chez des patients atteints d'une pneumonie critique à COVID, y compris chez des enfants.

Par la suite, l'hypothèse selon laquelle un enrichissement en variants délétères sur le chromosome X pourrait expliquer la proportion plus élevée d'hommes atteints de COVID-19 grave a été testée à l'aide d'une approche non biaisée. Cela a conduit à la découverte d'un déficit récessif en TLR7 lié à l'X chez environ 2 % des hommes atteints de pneumonie grave due au COVID-19, y compris des enfants. La pénétrance de l'infection sévère par le SRAS-CoV-2 semble être élevée, mais pas complète, pour les défauts récessifs décrits et plus faible pour les défauts dominants. Il est intéressant de noter que les patients présentant un déficit autosomique récessif en IFNAR1 ou IRF7 n'avaient pas auparavant développé de maladie grave à la suite de l'administration d'un

vaccin viral vivant, d'une infection par le virus de la grippe ou d'autres infections virales, comme cela a été décrit dans des cas antérieurs d'individus présentant des variantes bialléliques pathogènes de ces gènes. Cette observation illustre l'expression variable du phénotype ainsi que la redondance des réponses interféron de type I pour la défense humaine contre la plupart des virus. Enfin, certains cas de pneumonie critique à SARS-CoV-2 chez des patients présentant un déficit en facteur de différenciation myéloïde 88 (MyD88) ou en IRAK4 ont également été rapportés. 26,46,47 MyD88 et IRAK4 sont des médiateurs essentiels de la signalisation en aval de TLR7, et le rôle de MyD88 dans le contrôle de la réplication pulmonaire de SARS-CoV-1 chez la souris a été précédemment démontré. 48 Par ailleurs, une altération de la production d'interféron de type I/III à la suite d'une infection par le SRAS-CoV-2 a été mise en évidence in vitro dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes d'un patient souffrant d'un déficit en IRAK4.

L'importance de l'immunité médiée par l'interféron dans le contexte du COVID-19 a également été confirmée par les résultats de plusieurs études d'association à l'échelle du génome basées sur la population. Par exemple, une récente analyse d'association de variants rares à l'échelle du génome a confirmé l'enrichissement en variants rares de perte de fonction dans TLR7, TYK2 et plusieurs loci d'immunité interféron de type I dépendant d'IRF7 et de TLR350 ; En outre, d'autres études d'association à l'échelle du génome ont démontré une association significative entre l'infection critique et des variants impliqués dans la signalisation de l'interféron (IFNAR2, TYK2, CCR2 et IL10 RB) et la détection de l'ARN double brin cytosolique (2'-5'-oligoadénylate synthétase 1 génome [OAS1], OAS2 et OAS3). D'autres effets significatifs ont été trouvés pour des loci liés au groupe sanguin et dans la région 3 p21 (affectant peut-être l'expression de l'ACE2) en ce qui concerne la susceptibilité à l'infection par le SARS-CoV-2, et plusieurs loci liés aux maladies pulmonaires en ce qui concerne le risque d'infection sévère.

V-3-2 Phénocopies auto-immunes des défauts de l'interféron de type I :

Les défauts monogéniques de l'immunité antivirale n'expliquent qu'une proportion mineure des patients atteints de COVID-19 critique dans la population de moins de 60 ans (estimée à 1 %-5 %). L'hypothèse selon laquelle la présence d'auto-anticorps sériques neutralisants contre les interférons de type I pourrait imiter ces erreurs innées dans une plus grande proportion de patients gravement atteints a alors été soulevée. Ce mécanisme de phénocopie est bien connu dans le domaine des immunodéficiences. En effet, les phénopies auto-immunes de la susceptibilité mendélienne à la maladie mycobactérienne, à la maladie pneumococcique invasive et à la candidose mucocutanée chronique ont été attribuées à des auto-anticorps neutralisants contre les cytokines IFN- γ , IL-6 et IL-17 A/F, respectivement. La présence d'auto-anticorps contre l'interféron de type I chez des patients atteints de diverses affections, innées ou acquises, est connue depuis plusieurs décennies. Il s'agit notamment de patients présentant des taux élevés d'interféron de type I, tels que ceux recevant un traitement par IFN- α ou IFN- β pour la sclérose en plaques ou les patients atteints de LED, les patients atteints de maladies auto-immunes générales (telles que le thymome et la myasthénie grave), ainsi que les patients présentant des déficiences immunitaires d'origine centrale ou secondaire, et les patients présentant des défauts immunitaires de tolérance centrale ou périphérique (tels que le syndrome de polyendocrinopathie auto-immune 1, l'immunodéficiência combinée avec auto-immunité due à des mutations dans RAG1 ou RAG2, et le syndrome d'entéropathie polyendocrinopathie immunodysrégulée liée à l'X).

La pertinence clinique des auto-anticorps anti-interféron de type I est restée incertaine pendant plusieurs décennies, et aucune association avec des infections virales n'a été signalée, sauf chez un patient atteint de varicelle zona et chez certains patients présentant un déficit en RAG1 ou RAG2 et une varicelle sévère. En effet, bien que la présence d'auto-anticorps anti-interféron de type I ait été utilisée comme critère de diagnostic du syndrome de polyendocrinopathie auto-immune 1 (APS-1) et qu'une corrélation inverse entre des titres élevés de ces anticorps et le diabète de type 1 ait été décrite, il n'existait pas de corrélation clinique avec une susceptibilité accrue à l'infection. Au début de la pandémie, un premier rapport a illustré l'évolution critique de la pneumonie à COVID-19 chez un patient italien atteint du syndrome APS-1. Bastard et al

ont alors testé l'hypothèse selon laquelle des auto-anticorps contre les interférons de type I pouvaient être à l'origine de la forme grave de COVID-19 et ont initialement constaté qu'au moins 10 % des patients de tous âges atteints de pneumonie critique présentaient des auto-anticorps neutralisants contre l'IFN- α , l'IFN- ω ou les deux, et que le taux de pneumonie grave ou critique atteignait 86 % chez les patients atteints de SLA-1 présentant ces anticorps neutralisants. Il est frappant de constater que 94 % de ces patients étaient des hommes, ce qui pourrait contribuer à la prévalence plus élevée de COVID-19 sévère chez les hommes.

L'association entre les auto-anticorps neutralisants contre les interférons de type I et le COVID-19 critique a été confirmée par de nombreuses études indépendantes. Il a été démontré que les auto-anticorps neutralisants contre l'IFN- α ou l'IFN- ω sont rares dans la population générale (ils sont présents chez moins de 1 % des personnes âgées de 20 à 70 ans), que leur prévalence augmente avec l'âge (atteignant 4 % des personnes âgées de plus de 70 ans) et qu'ils sont présents chez environ 20 % des patients atteints de COVID-19 critique âgés de plus de 80 ans et des personnes atteintes de cas mortels dans tous les groupes d'âge. La présence d'auto-anticorps neutralisants anti-interféron de type I est corrélée à un risque accru de décès et à une augmentation du taux de létalité de l'infection chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2, et ce risque augmente avec l'âge. Cet effet est observé à la fois dans la population générale des patients atteints de COVID-19 et chez les patients atteints d'APS-1, qui ont montré un risque significativement plus élevé de maladie critique et mortelle que les patients appariés selon l'âge ne souffrant pas de cette maladie. 28 En outre, dans une cohorte de 48 patients atteints de pneumonie sévère à COVID-19 après 2 doses d'un vaccin ARNm, 24% des sujets présentaient des auto-anticorps neutralisant les interférons de type I. La présence d'auto-anticorps neutralisant les interférons de type I n'a pas été observée chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2. La présence d'auto-anticorps neutralisant les interférons de type I pourrait donc expliquer les infections atypiquement sévères chez les personnes vaccinées dans au moins un quart des cas. Le rôle des auto-anticorps anti-interféron de type I dans d'autres maladies virales graves fait l'objet d'une étude plus approfondie, car ces auto-anticorps semblent être corrélés à des infections graves par des herpèsvirus (par exemple, zona cutané

grave, pneumonie varicelleuse, vascularite varicelleuse du système nerveux central et infection à cytomégalovirus), à une maladie associée au vaccin contre la fièvre jaune mettant en jeu le pronostic vital et à une pneumonie grippale critique chez près de 5 % des patients. Il est intéressant de noter que dans une étude récente portant sur 609 patients atteints de LED, des auto-anticorps anti-interféron de type I ont été trouvés chez 11,7 % des patients, indépendamment de l'âge et du sexe. Cependant, seuls 20 des 71 échantillons présentaient une activité neutralisante, et celle-ci était significativement associée à des épisodes d'herpès zoster cutané et d'infection virale sévère, y compris un risque accru de COVID-19 sévère. Il est frappant de constater que les patients présentant des auto-anticorps neutralisant plusieurs interférons de type I différents présentaient le risque le plus élevé, et que ces patients étaient presque exclusivement des femmes. 71 Cela est conforme aux données présentées par Manry et al, qui montrent que l'effet des auto-anticorps neutralisants contre les interférons de type I sur le risque relatif de décès et le taux de létalité de l'infection est plus important que, par exemple, le fait d'être un homme.

V-3-3 MIS-C :

Les enfants et les jeunes adultes sont pour la plupart épargnés par la COVID-19 critique. Cependant, quelques mois après le début de la pandémie, le MIS-C est apparu comme une complication grave affectant généralement les enfants quelques semaines après une infection légère ou asymptomatique par le SRAS-CoV-2 dans les régions où l'incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2 était élevée. La prévalence du MIS-C est plus élevée chez les garçons et les personnes d'origine africaine ou hispanique.⁸⁵ Malgré des caractéristiques communes avec la maladie de Kawasaki, le MIS-C est souvent diagnostiqué chez des enfants plus âgés (chez les enfants âgés de 7,5 à 12 ans atteints de MIS-C par rapport aux enfants de moins de 5 ans atteints de la maladie de Kawasaki), et son évolution est plus grave, avec un dysfonctionnement de plusieurs organes chez plus de 70 % des patients et un choc et une myocardite chez 50 % et 90 % des patients, respectivement. L'état hyperinflammatoire est caractérisé par des taux élevés de cytokines et une cytopénie, qui répondent souvent aux critères diagnostiques de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH). Comme dans le cas de la

pneumonie critique COVID-19, l'hypothèse a été émise que des déficiences immunitaires spécifiques pouvaient prédisposer au MIS-C. Les premières études ont fait état de patients atteints de syndromes de dysrégulation immunitaire et de maladies granulomateuses chroniques (CGD) présentant une inflammation extrême au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, classée comme HLH ou MIS-C. Par la suite, une approche prospective de séquençage ciblé a révélé des erreurs innées du suppresseur de la signalisation des cytokines 1 (SOCS1 ; n = 2), de l'inhibiteur de l'apoptose lié au chromosome X (XIAP ; n = 1) et de la chaîne β du cytochrome B-245 (CYBB ; n = 1) dans une cohorte d'enfants atteints de MIS-C.^{34,35} SOCS1 est un régulateur négatif des réponses aux interférons de type I et II qui se lie à Janus kinase 1 et 2, empêchant l'activation de STAT1 et STAT2 en aval des récepteurs d'interféron. L'haploinsuffisance de SOCS1 a été décrite chez des sujets présentant une auto-immunité familiale à déclenchement précoce due à l'interféron et une lymphoprolifération. Des mutations hémizygotiques de perte de fonction dans XIAP provoquent une dysrégulation immunitaire caractérisée par une HLH, une maladie inflammatoire de l'intestin et une inflammation. Enfin, le CGD est une maladie des neutrophiles causée par une déficience de l'une des sous-unités du complexe nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase, qui comprend le produit CYBB. Les patients atteints de CGD sont sujets à des infections pyogènes et fongiques invasives et à des inflammations granulomateuses. Les défauts de la NADPH oxydase prédisposent également à la HLH déclenchée par une infection ainsi qu'à d'autres manifestations auto-immunes et auto-inflammatoires non infectieuses, probablement en raison d'un afflux substantiel de neutrophiles qui, bien qu'altérés dans leur fonction oxydative, peuvent encore déclencher une forte réponse inflammatoire. Chou et al ont montré une signature inflammatoire accrue chez ces enfants, principalement due à l'interféron de type I et II et au facteur nucléaire- κ B-IL-6. Ces résultats préliminaires indiquent une prédisposition au MIS-C chez les enfants présentant des erreurs innées de dysrégulation immunitaire, affectant en particulier les régulateurs des réponses interféron. La signification de ces études de cas devra être validée dans des cohortes plus importantes de patients.

Le COVID Human Genetic Effort a utilisé une approche de séquençage du génome entier et de l'exome entier pour sélectionner une large cohorte de 558 enfants

(âgés de 0 à 19 ans) atteints de MIS-C. En filtrant les variants homozygotes ou hémizygotés rares (fréquence de l'allèle <0,01) dans les gènes impliqués dans les réponses antivirales, ils ont identifié la voie OAS-RNase L comme un circuit de signalisation pertinent dans le MIS-C. OAS1, OAS2 et OAS3 sont des capteurs d'ARNdb cytosoliques inductibles par l'interféron qui activent l'endoribonucléase RNase L, qui dégrade l'ARN monocaténaire humain et viral. Dans cette étude, 5 patients présentant un déficit autosomique récessif en OAS1, OAS2 ou RNASEL causé par des variants hypomorphes ou de perte de fonction bialléliques ont été identifiés. Les variants de ces gènes étaient absents d'un groupe témoin de 1288 patients présentant une infection légère ou asymptomatique et d'un groupe de 159 enfants atteints de la pneumonie COVID-19. Il est intéressant de noter que l'on estime que ces variants sont présents sous forme homozygote chez 1 personne sur 10 000 dans la population générale, ce qui correspond à la prévalence du syndrome de l'immunodéficience acquise (MIS-C). Ainsi, le déficit en AR OAS1, OAS2 ou RNASEL pourrait expliquer environ 1 % des cas de MIS-C dans le monde. Les auteurs de cette même étude montrent que les fibroblastes des patients et les lignées cellulaires épithéliales modifiées génétiquement et dépourvues d'OAS1, d'OAS2 ou de RNASEL ne sont pas plus sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2, et que les monocytes dépourvus d'OAS1, d'OAS2 ou de RNASEL ne sont pas plus permissifs à la réplication virale. En revanche, les monocytes ciblés par le gène et les monocytes primaires des patients présentent une réponse inflammatoire exagérée à l'ARNdb ou à l'infection par le SRAS-CoV-2, avec une hyperproduction de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-6, CXCL9, CXCL10 et TNF (dont les niveaux sont également élevés dans le sérum des patients atteints de MIS-C), et avec un profil d'expression génique pro-inflammatoire régulé à l'échelle transcriptomique. Ainsi, en l'absence d'une signalisation OAS-RNase L fonctionnelle, l'hyperinflammation est provoquée par l'activation des voies RIG-I et MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) - MAVS (signalisation antivirale mitochondriale) en réponse à la détection d'ARNdb cytosolique dans les monocytes. La raison pour laquelle il existe généralement un délai de plusieurs semaines entre l'infection initiale et l'apparition de l'hyperinflammation chez les enfants atteints de MIS-C reste inexpliquée.

Enfin, plusieurs autres groupes ont examiné des cohortes d'enfants atteints de MIS-C au moyen du séquençage de l'exome ou de panels ciblés et ont constaté un enrichissement en variants rares dans les gènes liés à l'auto-immunité, à l'auto-inflammation et à la dysrégulation immunitaire, y compris les gènes de l'ADN et de l'ADN, et à la dysrégulation immunitaire, y compris les gènes sous-jacents à la HLH (LYST, STXBP2, UNC13D, PRF1, AP3B1 et DOCK8) et les gènes impliqués dans les réponses aux interférons (IFNB1, IFNA21, IFNA4, IFNA6, IFIH1, TLR3, TRAF3, IRF3, IFNAR1 et IFNAR2) ; Cependant, la plupart de ces études ne valident pas fonctionnellement la pathogénicité des variantes et la corrélation ne reste donc qu'hypothétique.

V-3-4 Discussion :

L'émergence du SRAS-CoV-2 en décembre 2019 et au début de 2020 a eu un impact dévastateur dans le monde entier. Cependant, elle a également fourni l'occasion rare d'étudier un nouvel agent pathogène dans une population complètement naïve. Comme nous nous y attendions d'après nos connaissances de la génétique humaine de la grippe critique, les interférons de type I sont au cœur de la défense immunologique humaine dans le COVID-19.

Une réponse défectueuse de l'interféron de type I dans les premières phases de l'infection virale est corrélée à une maladie plus sévère et à une virémie soutenue entraînant une hyperinflammation et une atteinte de plusieurs organes à un stade ultérieur. Un modèle physiopathologique en deux phases a été proposé ; selon ce modèle, une infection virale incontrôlée due à une réponse défectueuse de l'interféron de type I dans plusieurs erreurs innées de l'immunité interféron est suivie d'une hyperactivation et d'un recrutement de leucocytes, qui conduisent finalement à une inflammation excessive. Les études portant sur les déterminants génétiques et immunologiques de la COVID-19 critique ont confirmé le rôle crucial de l'immunité de l'interféron de type I en révélant des erreurs innées de l'immunité de l'interféron de type I et leurs phénocopies auto-immunes sous-jacentes à la COVID-19 critique ou fatale (tableaux I et II), ainsi que des polymorphismes communs conférant un risque plus élevé d'infection sévère. Certains de ces défauts s'étaient déjà avérés sous-jacents à la

pneumonie grippale critique (TLR3 et IRF7) ou à d'autres infections virales graves (IFNAR1, IFNAR2, STAT2, IRF3, TBK1, UNC93B1 et TRIF), tandis que les défauts de TLR7 ont été découverts comme une nouvelle cause de pneumonie sévère récessive liée à l'X de COVID-19. Ces exemples mettent en évidence la redondance de la plupart de ces médiateurs de l'immunité interféron de type I dans la mesure où les variantes pathogènes de perte de fonction confèrent une sensibilité à un spectre très étroit de virus. Ainsi, TLR7 semble redondant dans la défense humaine contre la grippe mais nécessaire pour la défense contre COVID-19. De même, les auto-anticorps neutralisants contre l'interféron de type I sont responsables de 20 % des cas critiques et mortels de COVID-19 et n'ont été trouvés que chez 5 % des patients atteints de pneumonie grippale critique. Les anomalies des cellules T prédisposent généralement à une infection grave par un large éventail de virus et d'agents pathogènes opportunistes, de sorte qu'une morbidité et une mortalité accrues sont attendues chez les patients présentant des anomalies immunitaires combinées. Cela est confirmé par la découverte d'un taux de létalité extrêmement élevé chez les enfants atteints d'immunodéficience combinée sévère avant la transplantation, alors que le taux de survie était de 100 % chez les enfants infectés par le SRAS-CoV-2 après des procédures curatives. Très peu de cas graves ou mortels ont été signalés chez des patients atteints de déficits immunitaires combinés autres que le déficit immunitaire combiné sévère, ce qui pourrait indiquer un rôle subtil de l'immunité des lymphocytes T dans l'élimination du SRAS-CoV-2 par rapport à la contribution robuste des réponses de l'interféron de type I.³⁹ D'autre part, le mécanisme physiopathologique qui sous-tend le MIS-C semble être un processus inflammatoire exacerbé dans lequel les interférons de type I et II, l'IL-6 et les voies RIG-I-MDA5-MAVS jouent un rôle central et les monocytes sont les principaux moteurs de l'inflammation, comme le confirment les rapports faisant état de plusieurs erreurs innées de dysrégulation immunitaire (défauts de SOCS1, XIAP et CYBB) et de dégradation de l'ARN (défauts de OAS1, OAS2 et RNASEL) chez les enfants atteints de MIS-C.

Sur la base de ces résultats, des tentatives d'élaboration d'une stratégie thérapeutique basée sur la modulation de la réponse à l'interféron ont été proposées. Un équilibre très fin entre l'activation initiale des réponses antivirales et inflammatoires

pour contrôler la propagation virale et le ralentissement ultérieur de l'inflammation pour éviter les lésions organiques semble être nécessaire.

L'étude approfondie des patients atteints de COVID-19 critique en termes de déterminants génétiques et immunologiques a sans aucun doute élargi la prise de conscience de la théorie génétique (et immunologique) des maladies infectieuses au-delà du domaine de l'immunologie clinique, atteignant les médecins des soins intensifs et au-delà. De nouvelles erreurs innées ont été et continueront d'être décrites dans le contexte du COVID-19 critique, ce qui nous permettra d'approfondir nos connaissances et notre compréhension de l'immunologie humaine. En outre, les recherches en cours aideront à comprendre d'autres manifestations du COVID-19, y compris le COVID long et le neuro-COVID, qui à leur tour éclaireront les manifestations post-infectieuses identifiées dans d'autres infections et leurs séquelles systémiques et neurologiques.[34]

V-4 NIVEAU SUPERIEUR ET COMBINAISONS DES MECANISMES DE COVID-19

V-4-1 COVID : ENDOTHELIALITE VASCULAIRE PULMONAIRE, THROMBOSE ET ANGIOGENES

V-4-1-1Introduction:

L'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) chez l'homme est associée à un large éventail de syndromes respiratoires cliniques, allant de symptômes bénins des voies respiratoires supérieures à une pneumonie virale progressive mettant en jeu le pronostic vital. Sur le plan clinique, les patients atteints de la forme grave de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) présentent une respiration laborieuse et une hypoxémie progressive et bénéficient souvent d'une assistance respiratoire mécanique. Sur le plan radiographique, les opacités pulmonaires périphériques en verre dépoli observées sur l'imagerie tomodensitométrique du thorax répondent aux critères de Berlin pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Historiquement, la caractéristique de la phase précoce du SDRA est une atteinte alvéolaire diffuse avec œdème, hémorragie et dépôt de fibrine intra-alvéolaire, comme l'ont décrit Katzenstein et al. L'atteinte alvéolaire diffuse est un résultat non spécifique, car elle peut avoir des causes non infectieuses ou infectieuses, notamment

le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 et les virus de la grippe.

Parmi les caractéristiques distinctives de la COVID-19 figurent les changements vasculaires associés à la maladie. En ce qui concerne les lésions alvéolaires diffuses dans l'infection par le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2, la formation de thrombus de fibrine a été observée de manière anecdotique, mais n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Sur le plan clinique, de nombreux patients présentent des taux élevés de D-dimères, ainsi que des modifications cutanées des extrémités suggérant une microangiopathie thrombotique. La coagulation intravasculaire diffuse et la thrombose des gros vaisseaux ont été associées à une défaillance multisystémique. Les modifications vasculaires pulmonaires périphériques sont moins bien caractérisées ; cependant, la vasculopathie dans les réseaux d'échange de gaz, en fonction de son effet sur l'adaptation de la ventilation et de la perfusion qui en résulte, pourrait potentiellement contribuer à l'hypoxémie et aux effets de la posture (par exemple, la position couchée) sur l'oxygénation.

Malgré les expériences antérieures avec le SARS-CoV et les premières expériences avec le SARS-CoV-2, les changements morphologiques et moléculaires associés à ces infections dans les poumons périphériques ne sont pas bien documentés. Nous examinons ici les caractéristiques morphologiques et moléculaires des poumons obtenus lors de l'autopsie de patients décédés de Covid-19, comparées à celles des poumons de patients décédés de la grippe et à celles de poumons témoins non infectés appariés selon l'âge.

V-4-1-2 METHODES :

Maximilian Ackermann et ses collègues ont analysé les spécimens d'autopsie pulmonaire de sept patients décédés d'une insuffisance respiratoire causée par une infection au SRAS-CoV-2 et les ont comparés aux poumons de sept patients décédés d'une pneumonie causée par le sous-type H1N1 du virus de la grippe A (A[H1N1]) - une souche associée aux pandémies de grippe de 1918 et de 2009. Les poumons des patients atteints de la grippe étaient des tissus archivés de la pandémie de 2009 et ont été choisis parmi les autopsies pratiquées à la faculté de médecine de Hanovre pour leur meilleure concordance possible en termes d'âge, de sexe et de gravité de la

maladie. Dix poumons ayant fait l'objet d'un don mais n'ayant pas été utilisés pour une transplantation ont servi d'échantillons de contrôle non infectés. Le groupe Covid-19 comprenait les poumons de deux femmes et de cinq hommes âgés en moyenne (\pm SD) de $68\pm 9,2$ ans et de $80\pm 11,5$ ans, respectivement. Le groupe grippe était composé de poumons de deux femmes et de cinq hommes âgés en moyenne de $62,5\pm 4,9$ ans et de $55,4\pm 10,9$ ans, respectivement. Cinq des poumons non infectés provenaient de donneurs féminins (âge moyen, $68,2\pm 6,9$ ans), et cinq de donneurs masculins (âge moyen, $79,2\pm 3,3$ ans). L'étude a été approuvée par les comités d'éthique de l'école de médecine de Hanovre et de l'université de Louvain et a été menée conformément à leurs exigences. Cette étude n'a bénéficié d'aucun soutien commercial.

Tous les poumons ont fait l'objet d'une analyse complète à l'aide d'un microCT, d'une analyse histopathologique et d'une analyse immunohistochimique multiplexée, d'une microscopie électronique à transmission et à balayage, d'un moulage par corrosion et d'une analyse directe multiplexée de l'expression des gènes.

V-4-1-3 ANALYSE STATISTIQUE :

Toutes les comparaisons de variables numériques (y compris celles de l'analyse de l'expression des gènes) ont été effectuées à l'aide du test T de Student, avec des taux d'erreur par famille dus à la multiplicité fixés à 0,05 et l'utilisation de la méthode de Benjamini-Hochberg pour contrôler les taux de fausse découverte. Les valeurs P originales ne sont rapportées que pour les tests qui répondaient aux critères de taux de fausse découverte. Tous les intervalles de confiance ont également été calculés sur la base de la distribution-t.

V-4-1-4 RESULTATS :

V-4-1-4-1 EXAMEN MICROSCOPIQUE :

Le poids moyen (\pm SE) des poumons des patients avec une pneumonie grippale prouvée était significativement plus élevé que celui des patients avec un COVID-19 prouvé (2404 ± 560 g vs. 1681 ± 49 g ; $P=0.04$). Le poids moyen des poumons témoins non infectés (1045 ± 91 g) était significativement inférieur à celui des poumons du groupe grippe ($P=0,003$) et du groupe Covid-19 ($P<0,001$).

V-4-1-4-2 INFLAMMATION ANGIOCENTRIQUE

Tous les échantillons de poumons du groupe Covid-19 présentait des lésions alvéolaires diffuses avec nécrose des cellules de la paroi alvéolaire, hyperplasie des pneumocytes de type 2 et dépôt linéaire de fibrine intra-alvéolaire. Dans quatre cas sur sept, les changements étaient focaux, avec seulement un léger œdème interstitiel. Les trois autres cas présentait des dépôts de fibrine homogènes et un œdème interstitiel marqué avec une organisation intra-alvéolaire précoce. Les spécimens du groupe grippe présentait des lésions alvéolaires diffuses et florides avec un œdème interstitiel massif et des dépôts de fibrine étendus dans tous les cas. En outre, trois spécimens du groupe influenza présentait une inflammation focale organisatrice et résorbative. Ces changements se reflètent dans le poids beaucoup plus élevé des poumons des patients atteints de la grippe.

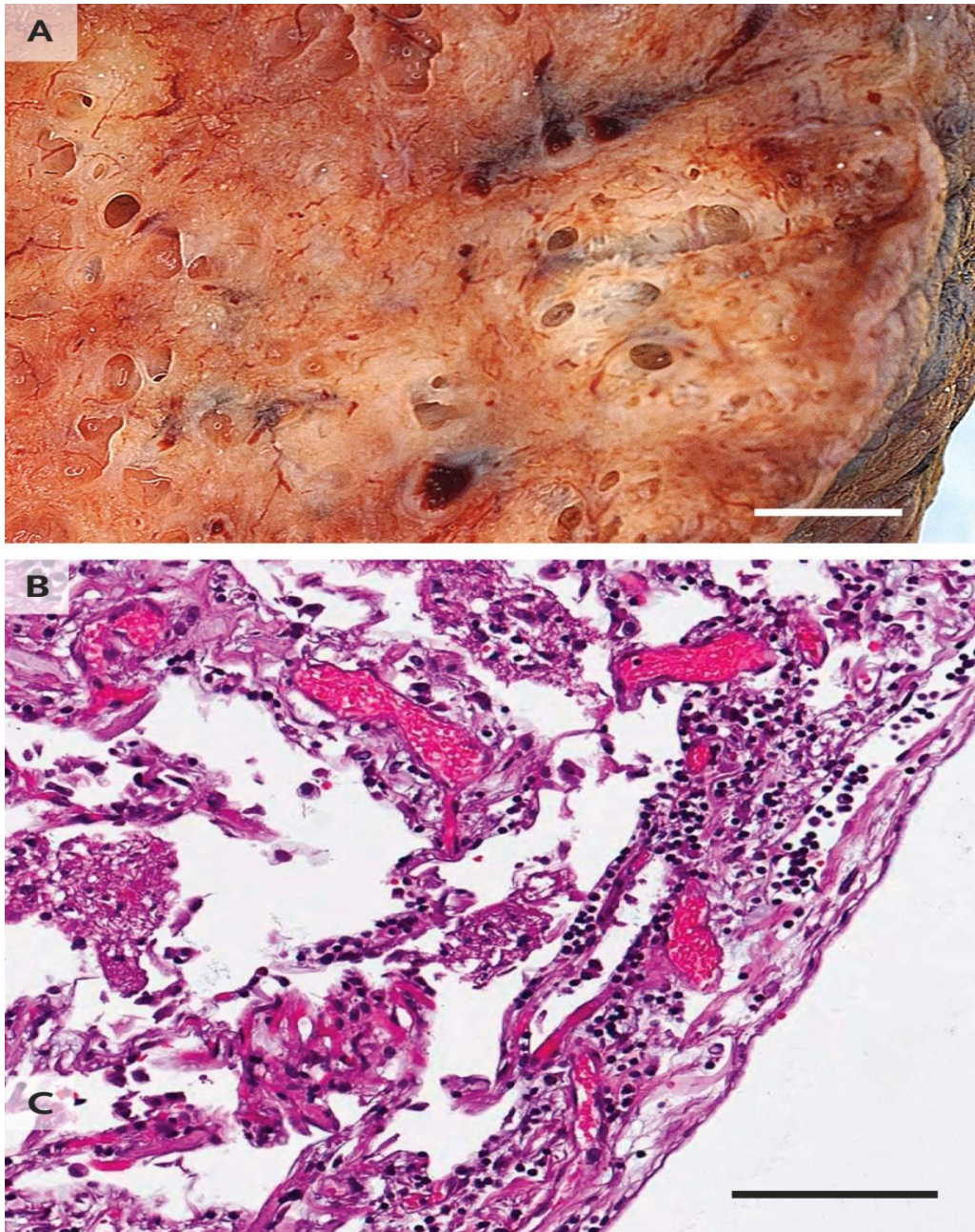


Figure 1. Inflammation lymphocytaire dans le poumon d'un patient décédé du Covid-19.

L'aspect brut d'un poumon d'un patient décédé de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est illustré dans le panneau A (la barre d'échelle correspond à 1 cm). L'examen histopathologique, illustré dans le panneau B, a révélé une pneumonie interstitielle et périvasculaire à prédominance lymphocytaire avec une endothélialite multifocale (coloration à l'hématoxyline-éosine ; la barre d'échelle correspond à 200 μm).

L'analyse immunohistochimique de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), mesurée en nombre relatif moyen (\pm SD) de cellules positives pour l'ACE2 par champ de vision, dans des poumons témoins non infectés, a montré une faible expression de l'ACE2 dans les cellules épithéliales alvéolaires ($0,053 \pm 0,03$) et les cellules endothéliales capillaires ($0,066 \pm 0,03$). Dans les poumons de patients atteints de COVID-19 et de patients atteints de grippe, le nombre relatif de cellules positives pour l'ACE2 par champ de vision était de $0,25 \pm 0,14$ et $0,35 \pm 0,15$, respectivement, pour les cellules épithéliales alvéolaires et de $0,49 \pm 0,28$ et $0,55 \pm 0,11$, respectivement, pour les cellules endothéliales. En outre, les lymphocytes positifs pour l'ACE2 n'ont pas été observés dans le tissu périvasculaire ou dans les alvéoles des poumons témoins, mais ils étaient présents dans les poumons du groupe COVID-19 et du groupe grippe (nombres relatifs de $0,22 \pm 0,18$ et $0,15 \pm 0,09$, respectivement).

Dans les poumons de patients atteints de Covid-19 et de patients atteints de grippe, des nombres moyens (\pm SD) similaires de cellules T CD3-positives ont été trouvés dans un rayon de 200- μ m des parois des vaisseaux précapillaires et postcapillaires dans 20 champs d'examen par patient ($26,2 \pm 13,1$ pour le Covid-19 et $14,8 \pm 10,8$ pour la grippe). Avec la même taille de champ d'examen, les lymphocytes T CD4 positifs étaient plus nombreux dans les poumons des patients atteints de Covid-19 que dans les poumons des patients atteints de grippe ($13,6 \pm 6,0$ vs. $5,8 \pm 2,5$, $P=0,04$), alors que les lymphocytes T CD8 positifs étaient moins nombreux ($5,3 \pm 4,3$ vs. $11,6 \pm 4,9$, $P=0,008$). Les neutrophiles (CD15 positifs) étaient significativement moins nombreux à proximité du revêtement épithélial alvéolaire dans le groupe Covid-19 que dans le groupe grippe ($0,4 \pm 0,5$ vs. $4,8 \pm 5,2$, $P=0,002$).

Une analyse multiplexée de l'expression des gènes liés à l'inflammation portant sur 249 gènes du panel NCounter Inflammation (NanoString Technologies) a révélé des similitudes et des différences entre les échantillons du groupe Covid-19 et ceux du groupe grippe. Au total, 79 gènes liés à l'inflammation ont été régulés de manière différentielle uniquement dans les échantillons des patients atteints de COVID-19, tandis que 2 gènes ont été régulés de manière différentielle uniquement dans les échantillons

des patients atteints de la grippe ; un modèle d'expression partagé a été trouvé pour 7 gènes.

V-4-1-4-3 THROMBOSE ET MICROANGIOPATHIE

La vascularisation pulmonaire des poumons du groupe Covid-19 et du groupe grippe a été analysée par hématoxyline-éosine, trichrome et coloration immunohistochimique (comme décrit dans la section Méthodes de l'annexe supplémentaire). L'analyse des vaisseaux précapillaires a montré que dans quatre des sept poumons des patients atteints de Covid-19 et dans quatre des sept poumons des patients atteints de grippe, des thrombus étaient systématiquement présents dans les artères pulmonaires d'un diamètre de 1 mm à 2 mm, sans obstruction luminale complète (Fig. S3 et S5). Des thrombus de fibrine des capillaires alvéolaires ont été observés dans tous les poumons des deux groupes de patients atteints de la grippe.

Les microthrombis capillaires alvéolaires étaient 9 fois plus fréquents chez les patients atteints de COVID-19 que chez les patients atteints de grippe (nombre moyen [\pm SD] de thrombi distincts par centimètre carré de lumière vasculaire, 159 ± 73 et 16 ± 16 , respectivement ; $P=0,002$). Les thrombus intravasculaires dans les veinules postcapillaires de moins de 1 mm de diamètre étaient moins nombreux dans les poumons des patients atteints de Covid-19 que dans ceux des patients atteints de grippe (12 ± 14 vs. 35 ± 16 , $P=0.02$). Deux poumons du groupe Covid-19 présentaient une atteinte de tous les segments du système vasculaire, contre quatre poumons du groupe grippe ; dans trois poumons du groupe Covid-19 et trois poumons du groupe grippe, on a trouvé des thrombus capillaires et veineux combinés sans thrombus artériels.

Les résultats histologiques ont été corroborés par la microtomographie tridimensionnelle des échantillons pulmonaires : les poumons des patients atteints de COVID-19 et ceux des patients atteints de la grippe présentaient des occlusions presque totales des vaisseaux précapillaires et postcapillaires.

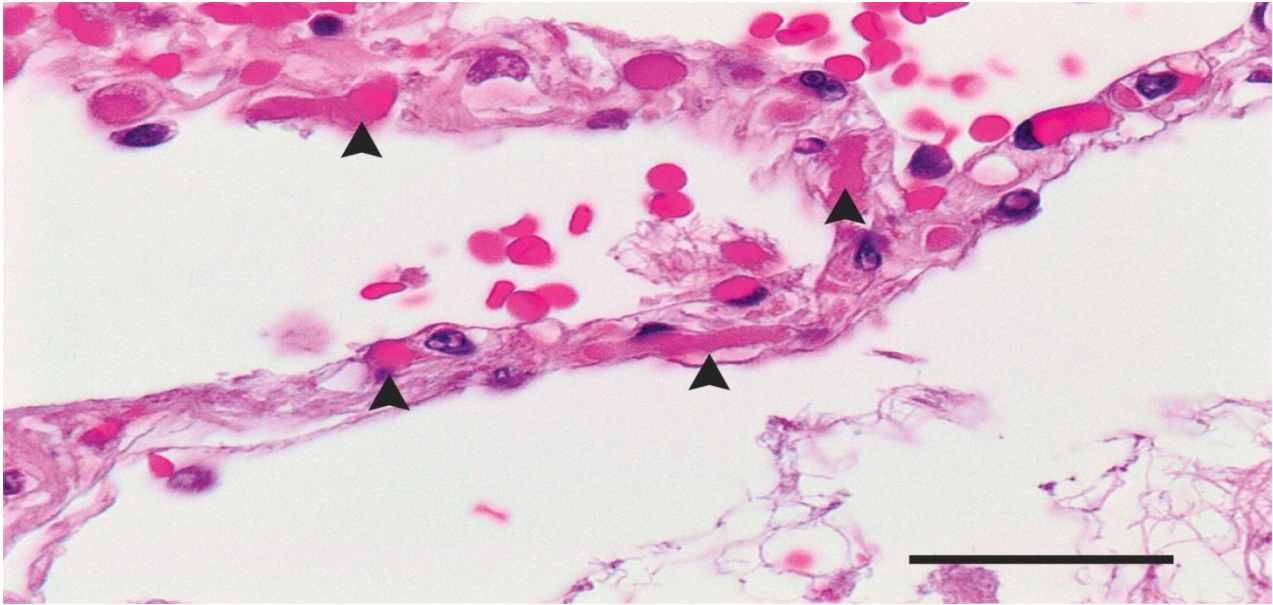


Figure 2. Microthrombi dans les septums interalvéolaires d'un poumon d'un patient décédé de COVID-19.

Le septum interalvéolaire de ce patient présente des parois alvéolaires légèrement élargies avec de multiples microthrombi fibrineux (pointes de flèches) dans les capillaires alvéolaires. Des érythrocytes extravasés et un réseau lâche de fibrine sont visibles dans l'espace intra-alvéolaire (coloration à l'hématoxyline-éosine ; la barre d'échelle correspond à 50 μ m).

V-4-1-4-4 ANGIOGENESE :

Maximilian Ackermann et ses collègues ont examiné l'architecture microvasculaire des poumons de patients atteints de COVID-19, de poumons de patients grippés et de poumons témoins non infectés à l'aide de la microscopie électronique à balayage et du moulage par corrosion microvasculaire. Les poumons du groupe COVID-19 présentaient une vascularisation déformée avec des capillaires structurellement déformés (figure 3).

Les capillaires allongés dans les poumons des patients atteints de Covid-19 ont montré des changements soudains de calibre et la présence de piliers intussusceptifs à l'intérieur des capillaires (figure 3C). La microscopie électronique à transmission de l'endothélium du Covid-19 a révélé des lésions ultrastructurales de l'endothélium, ainsi

que la présence du SARS-CoV-2 intracellulaire (figure 3D). Le virus a également pu être identifié dans l'espace extracellulaire.

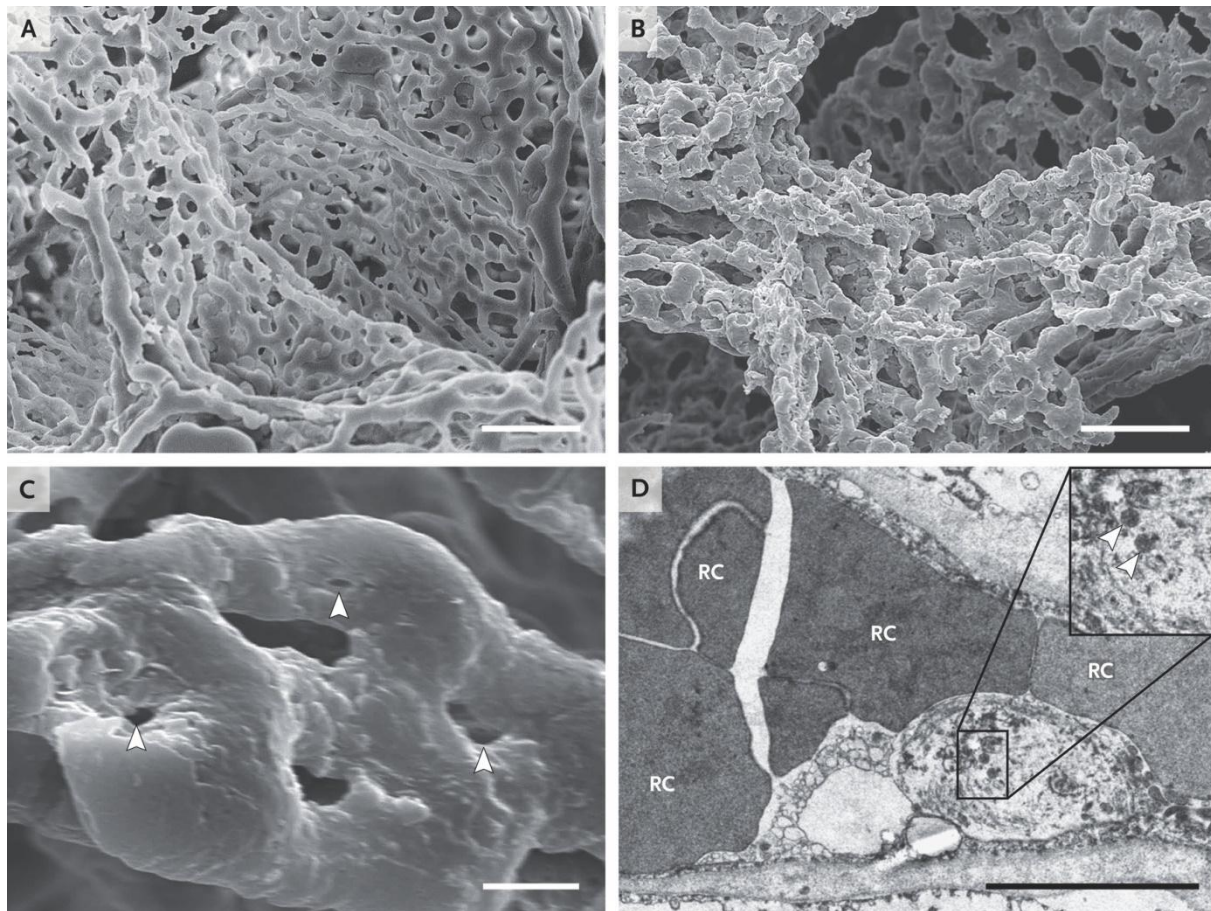


Figure 3. Altérations microvasculaires dans les poumons de patients décédés à cause de COVID-19.

Les panneaux A et B montrent des micrographies électroniques à balayage de moulages de corrosion microvasculaire provenant du plexus alvéolaire à paroi mince d'un poumon sain (panneau A) et la distorsion architecturale substantielle observée dans les poumons endommagés par le Covid-19 (panneau B). La perte d'une hiérarchie de vaisseaux clairement visible dans le plexus alvéolaire est le résultat de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins par angiogenèse intussusceptive. Le panneau C montre les localisations des piliers intussusceptifs (pointes de flèches) à un plus fort grossissement. Le panneau D est une micrographie électronique à transmission montrant les caractéristiques ultrastructurales de la destruction des cellules

endothéliales et du SARS-CoV-2 visibles à l'intérieur de la membrane cellulaire (pointes de flèche) (la barre d'échelle correspond à 5 μ m). RC désigne le globule rouge.

Dans les poumons des patients atteints de Covid-19, la densité des caractéristiques angiogéniques intussusceptives (moyenne [\pm SE], 60,7 \pm 11,8 caractéristiques par champ) était significativement plus élevée que dans les poumons des patients atteints de grippe (22,5 \pm 6,9) ou dans les poumons témoins non infectés (2,1 \pm 0,6) ($P < 0,001$ pour les deux comparaisons) (Figure 4 A). La densité des caractéristiques de l'angiogenèse de bourgeonnement conventionnelle était également plus élevée dans le groupe Covid-19 que dans le groupe grippe (Figure 4 B). Lorsque le nombre de caractéristiques angiogéniques pulmonaires a été représenté en fonction de la durée du séjour à l'hôpital, le degré d'angiogenèse intussusceptive a augmenté de manière significative avec la durée de l'hospitalisation ($P < 0,001$) (Figure 4 C). En revanche, les poumons des patients atteints de grippe présentaient moins d'angiogenèse intussusceptive et aucune augmentation avec le temps (Figure 4 C). Une tendance similaire a été observée pour l'angiogenèse du bourgeonnement (figure 4 D).

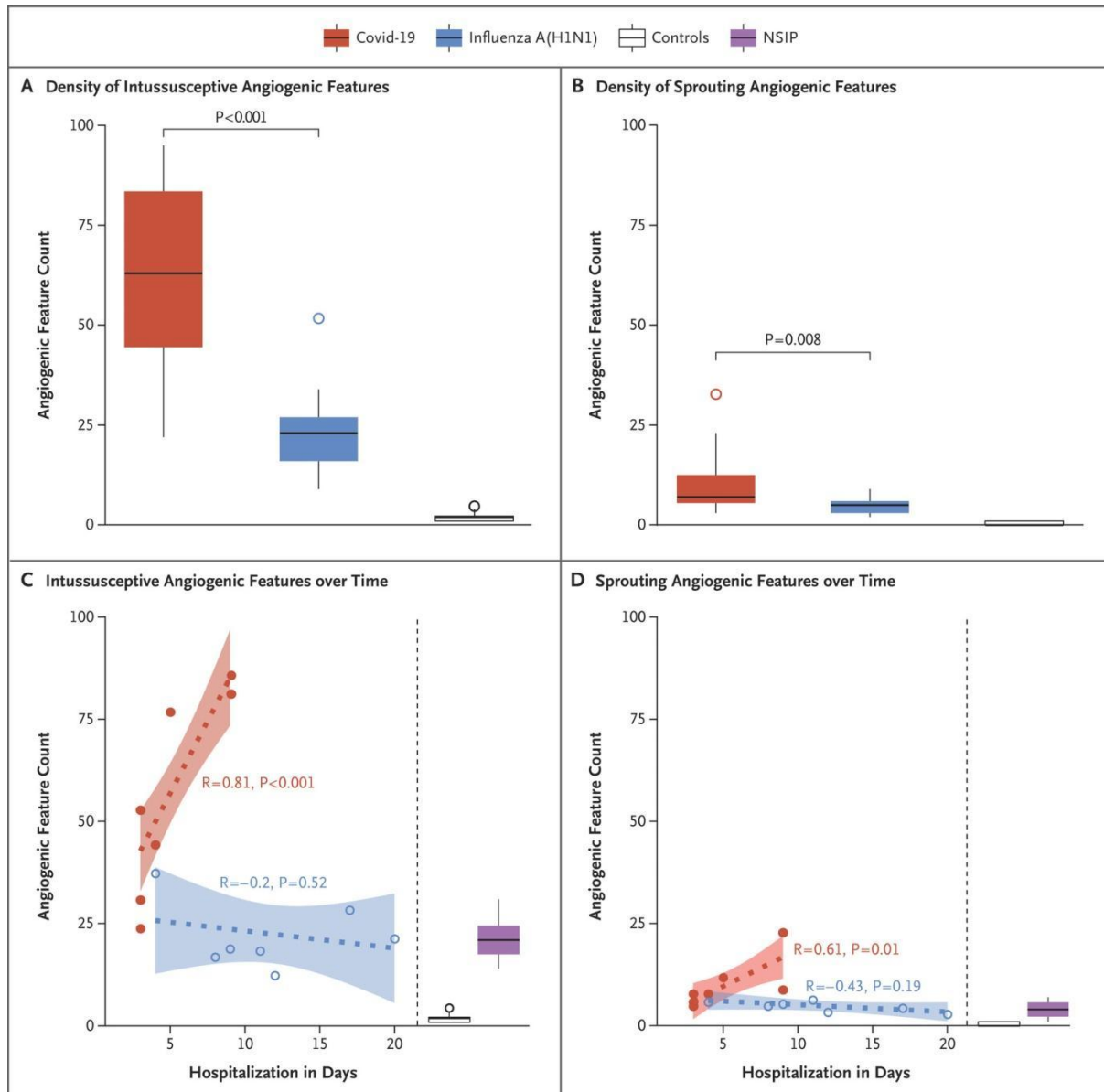


Figure 4. Densité numérique des caractéristiques de l'angiogenèse intussusceptive et des germes dans les poumons des patients décédés du COVID-19 ou de la grippe A(H1N1).

Les caractéristiques angiogéniques de l'angiogenèse bourgeonnante et intussusceptive (piliers et bourgeons intussusceptifs, respectivement) ont été comptées par champ de vision dans les moulages de corrosion microvasculaire de poumons de patients atteints du COVID-19 (rouge), de poumons de patients atteints de la grippe A(H1N1) (bleu) et de poumons de contrôle (blanc). Dans les panneaux A et B, les densités numériques des caractéristiques angiogéniques sont résumées sous forme de

diagrammes en boîte pour l'angiogenèse intussusceptive et l'angiogenèse de bourgeonnement. Les boîtes reflètent l'intervalle interquartile et les moustaches indiquent l'étendue (jusqu'à 1,5 fois l'intervalle interquartile). Les valeurs aberrantes sont indiquées par des points singuliers. Une comparaison statistique entre les poumons des patients Covid-19 et ceux des patients grippés et des poumons témoins non infectés a montré une fréquence significativement plus élevée d'angiogenèse chez les patients Covid-19, en particulier d'angiogenèse intussusceptive (les valeurs P ont été calculées avec le test t de Student, contrôlé pour le taux d'erreur par famille avec un seuil de taux de fausse découverte de Benjamini-Hochberg de 0,05). Les panneaux C et D montrent une comparaison chronologique de l'angiogenèse intussusceptive et de l'angiogenèse de bourgeonnement dans les poumons de patients atteints de Covid-19 et dans les poumons de patients atteints de la grippe A(H1N1), en fonction de la durée de l'hospitalisation. Les nombres indiqués sont les coefficients de corrélation de Pearson et les valeurs P (toutes les valeurs P affichées de 0,05 ou moins passent également le seuil du taux de fausse découverte de 0,05). Le nombre médian de caractéristiques angiogéniques pour chaque patient est représenté par un point. Les zones ombrées entourant les lignes de régression linéaire en pointillés sont des intervalles de confiance lissés à 95 %. À titre de référence pour la formation accrue de vaisseaux sanguins dans les maladies pulmonaires, l'angiogenèse intussusceptive et l'angiogenèse de bourgeonnement observées dans la pneumonie interstitielle non spécifique au stade terminal (NSIP), une maladie pulmonaire interstitielle chronique, au moment de la transplantation pulmonaire (une moyenne de 1 650 jours entre la première consultation et la transplantation pulmonaire) sont représentées (diagrammes en boîte violets). Les résultats obtenus sur des poumons de contrôle sains sont également indiqués (boîtes blanches). Les diagrammes en boîte blancs et violets sont affichés par rapport à l'axe des y mais pas par rapport à l'axe des x (comme l'indiquent les lignes verticales en pointillés).

A multiplexed analysis of angiogenesis-related gene expression examining 323 genes from the nCounter PanCancer Progression Panel (NanoString Technologies) revealed differences between the specimens from patients with Covid-19 and those from patients with influenza. A total of 69 angiogenesis-related genes were differentially

regulated only in the Covid-19 group, as compared with 26 genes differentially regulated only in the influenza group; 45 genes had shared changes in expression (Figure 5).

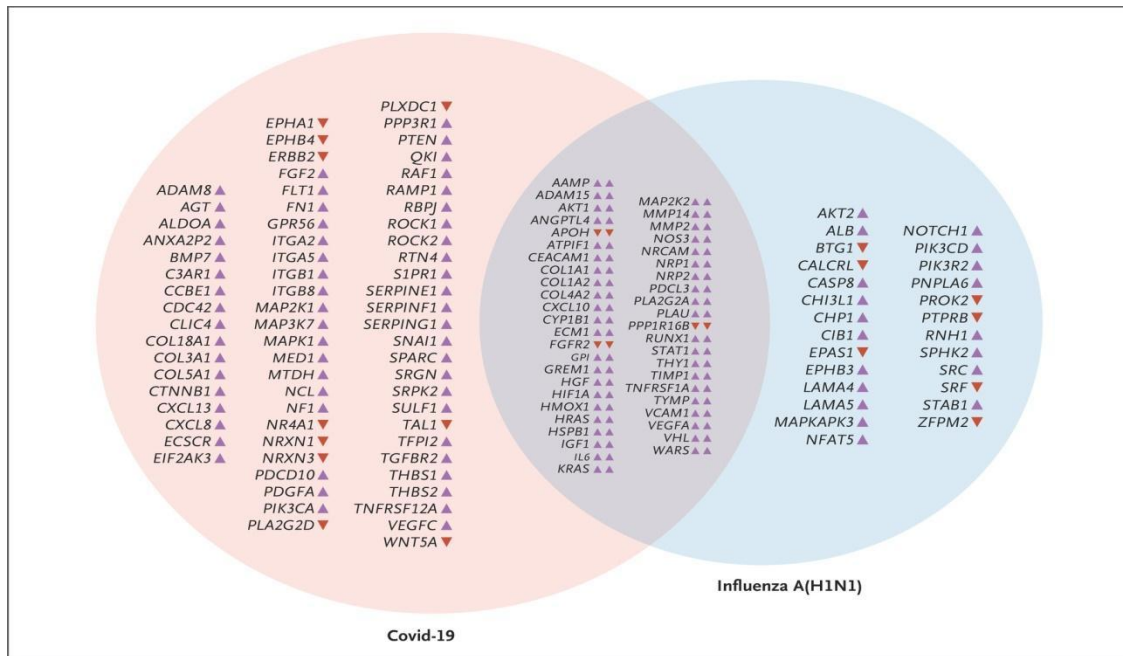


Figure 5. Analyse de l'expression relative des gènes associés à l'angiogenèse dans les poumons des patients décédés du Covid-19 ou de la grippe A(H1N1).

V-4-1-5 Discussion :

Dans cette étude, Maximilian Ackermann et ses collègues ont examiné les caractéristiques morphologiques et moléculaires de sept poumons obtenus lors de l'autopsie de patients décédés d'une infection par le SRAS-CoV-2. Les poumons de ces patients ont été comparés à ceux obtenus lors de l'autopsie de patients décédés d'un SDRA secondaire à une infection par la grippe A (H1 N1) et à ceux de témoins non infectés. Les poumons des patients atteints de COVID-19 et ceux des patients atteints de grippe présentaient un schéma morphologique commun de lésions alvéolaires diffuses et de lymphocytes périvasculaires infiltrants. Le COVID-19 présente trois caractéristiques angiocentriques distinctives. La première était une lésion endothéliale sévère associée au virus SARS-CoV-2 intracellulaire et à des membranes cellulaires endothéliales perturbées. Deuxièmement, les poumons des patients atteints de Covid-19 présentaient une thrombose vasculaire généralisée avec microangiopathie et

occlusion des capillaires alvéolaires. Troisièmement, les poumons des patients atteints de Covid-19 présentaient une croissance importante de nouveaux vaisseaux par un mécanisme d'angiogenèse intussusceptive. Bien que notre échantillon soit petit, les caractéristiques vasculaires que nous avons identifiées sont cohérentes avec la présence de caractéristiques pathobiologiques vasculaires pulmonaires distinctives dans certains cas de Covid-19.

Maximilian Ackermann et ses collègues ont découvert que l'angiogenèse intussusceptive était plus importante dans les poumons des patients atteints de Covid-19 que dans ceux des patients atteints de grippe. La croissance de nouveaux vaisseaux peut se produire par germination conventionnelle ou par angiogenèse intussusceptive (sans germination). La caractéristique de l'angiogenèse intussusceptive est la présence d'un pilier ou d'un poteau qui enjambe la lumière du vaisseau. Typiquement appelée pilier insusceptif, cette structure intravasculaire doublée d'endothélium n'est pas visible en microscopie optique, mais est facilement identifiable en microscopie électronique à balayage et en microscopie à coulée de corrosion. Bien que l'hypoxie tissulaire soit probablement une caractéristique commune aux poumons de ces deux groupes de patients, nous supposons que le degré plus élevé d'endothélialite et de thrombose dans les poumons des patients atteints de Covid-19 peut contribuer à la fréquence relative de l'angiogenèse bourgeonnante et intussusceptive observée chez ces patients. La relation entre ces résultats et l'évolution clinique de la maladie de COVID-19 doit faire l'objet de recherches supplémentaires pour être élucidée.

L'une des principales limites de l'étude de Maximilian Ackermann et de ses collègues est que l'échantillon était restreint ; Maximilian Ackermann et ses collègues n'ont étudié que 7 patients sur les plus de 320 000 personnes décédées de la maladie de Covid-19, et les données de l'autopsie représentent également des informations statiques. Sur la base des données disponibles, Maximilian Ackermann et ses collègues ne peuvent pas reconstituer le moment du décès dans le contexte d'un processus évolutif de la maladie. En outre, d'autres facteurs pourraient expliquer les différences observées par Maximilian Ackermann et ses collègues entre les patients atteints de COVID-19 et ceux atteints de grippe. Par exemple, aucun des patients de l'étude de Maximilian Ackermann et de ses collègues décédés du Covid-19 n'avait été traité par

ventilation mécanique standard, alors que cinq des sept patients décédés de la grippe avaient bénéficié d'une ventilation à pression contrôlée.

De même, il est possible que les différences dans l'angiogenèse intussusceptive détectable soient dues aux différentes évolutions temporelles du Covid-19 et de la grippe. Ces facteurs et d'autres inconnus doivent être pris en compte lors de l'évaluation des données de Maximilian Ackermann et ses collègues. Néanmoins, l'analyse de Maximilian Ackermann et ses collègues suggère que cette possibilité est peu probable, en particulier parce que le degré d'angiogenèse intussusceptive chez les patients atteints de Covid-19 a augmenté de manière significative avec l'augmentation de la durée d'hospitalisation, alors que chez les patients atteints de grippe, il est resté stable à un niveau significativement plus bas. En outre, Maximilian Ackermann et ses collègues ont montré que l'angiogenèse intussusceptive est le mécanisme angiogénique prédominant même dans les stades tardifs de la lésion pulmonaire chronique.

Les données de Maximilian Ackermann et ses collègues ont montré que le nombre de cellules positives à l'ACE2 dans les poumons de patients atteints du Covid-19 et de patients atteints de la grippe était significativement plus élevé que dans les poumons de témoins non infectés. Maximilian Ackermann et ses collègues ont trouvé un plus grand nombre de cellules endothéliales positives à l'ACE2 et des changements significatifs dans la morphologie endothéliale, un résultat cohérent avec un rôle central des cellules endothéliales dans la phase vasculaire de la Covid-19. Les cellules endothéliales des échantillons provenant de patients atteints de Covid-19 présentaient une rupture des jonctions intercellulaires, un gonflement des cellules et une perte de contact avec la membrane basale. La présence du virus SARS-CoV-2 dans les cellules endothéliales, un résultat cohérent avec d'autres études, suggère que des effets viraux directs ainsi qu'une inflammation périvasculaire peuvent contribuer à la lésion endothéliale.

Maximilian Ackermann et ses collègues rapportent la présence d'une angiogenèse intussusceptive pulmonaire et d'autres caractéristiques vasculaires pulmonaires dans les poumons de sept patients décédés du Covid-19. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour relier leurs résultats à l'évolution clinique de ces patients.[35]

V-5 MECANISMES POTENTIELS DE L'AFFECTION POST COVID-19

V-5-1 INFLAMMASOMES ET PYROPTOSE : DES CIBLES THERAPEUTIQUES POUR LE COVID-19 :

Alors que la course au vaccin contre le coronavirus 2 lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) bat son plein, les traitements actuels disponibles pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) se limitent à des soins de soutien. L'une des plus grandes énigmes entourant le COVID-19 est la diversité des trajectoires de la maladie chez les patients atteints du COVID-19. Certains ne présentent que peu ou pas de symptômes, tandis que d'autres développent une fièvre et une pneumonie sévères, conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et finalement à la mort. Il apparaît de plus en plus clairement que le système immunitaire inné joue un rôle majeur dans la réponse des patients à l'infection virale. Les taux sériques de cytokines pro- et anti-inflammatoires sont nettement plus élevés dans les cas graves que dans les cas modérés de COVID-19, ce qui suggère qu'une tempête de cytokines, également connue sous le nom de syndrome de libération de cytokines, est associée à l'augmentation de la gravité de la maladie. En outre, la leucocytose et la lymphocytopenie sont des caractéristiques cliniques caractéristiques des cas graves de COVID-19. Ces observations font penser à un emballement de l'inflammation en tant que réponse antivirale mal gérée contre le SRAS-CoV-2, qui conduit à des résultats cliniques médiocres.

Le COVID-19 est un virus à ARN positif. En tant que tel, ses motifs moléculaires associés à l'agent pathogène seront reconnus par les récepteurs de reconnaissance des motifs à détection d'ARN, notamment TLR3, TLR7 et TLR8 dans l'endosome, ainsi que par les récepteurs de type RIG-I (gène inductible à l'acide rétinoïque) dans le cytosol. Le fait que les taux de lactate déshydrogénase (LDH) soient très élevés chez les patients qui développent une maladie grave (Y. Han, H. Zhang, S. Mu, W. Wei, C. Jin, Y. Xue, C. Tong, Y. Zha, Z. Song et G. Gu, manuscrit publié sur MedRxiv) suggère que le SRAS-CoV-2 active les inflammasomes et que la pyroptose est au cœur de la pathogénèse. La LDH est une enzyme cytosolique qui est libérée dans l'environnement extracellulaire lors de la rupture de la membrane. En fait, la libération de LDH est utilisée pour surveiller la protéase. En outre, la cytokine libérée à la suite de l'activation

de l'inflammasome, l'IL-1 β , ainsi que le produit de son gène de réponse, l'IL-1 RA, se sont avérés élevés dans le sérum des patients atteints de COVID-19.

La clé pour surmonter l'activité inflammatoire excessive est de cibler un régulateur crucial de l'inflammation cellulaire tout en laissant intactes les voies antivirales. L'activation des récepteurs de type NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) induite par les pathogènes ou les alarmines conduit à l'assemblage de l'inflammasome en un échafaudage moléculaire colossal qui génère une plateforme pour le recrutement massif et l'activation de la caspase-1 avec l'aide d'une protéine filamentaire "pont", l'apoptosis-associated speck-like protein contenant un domaine de recrutement des caspases (ASC) (Fig. L'activation protéolytique de la caspase-1 catalyse ensuite la maturation et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-1 β et l'IL-18. L'inflammasome le mieux caractérisé est l'inflammasome NLRP3 (NOD-like receptor (NLR) family pyrin domain-containing 3), qui a été impliqué dans une pléthore de maladies allant des maladies auto-inflammatoires aux troubles neurologiques. Il est important de noter que l'inflammasome NLRP3 est également impliqué dans les réponses antivirales et les maladies associées aux virus.

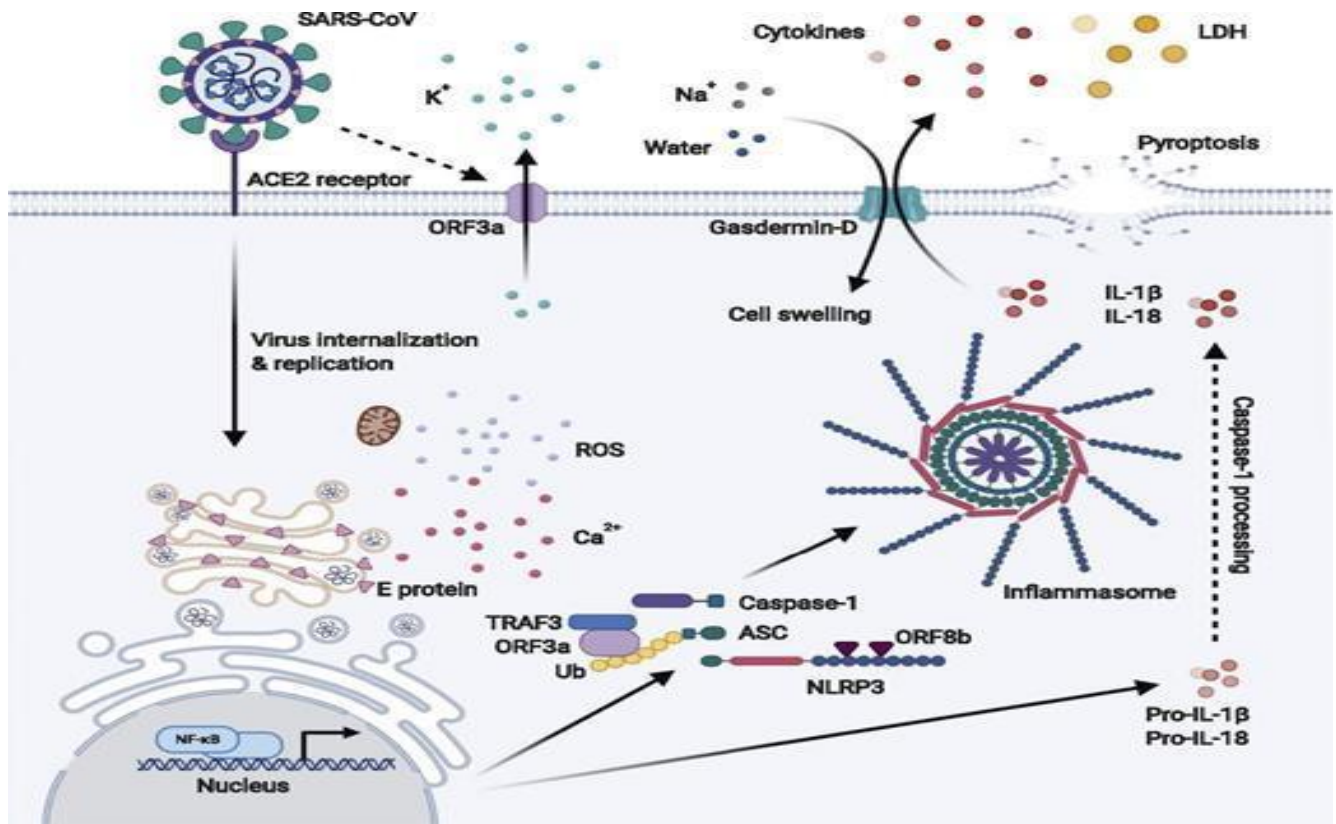


Figure 1 : Activation de l'inflammasome NLRP3 par le SARS-CoV.

La protéine E du SARS-CoV induit une fuite de Ca^{2+} vers le cytosol à partir du stockage dans le Golgi, tandis que l'ORF3 a induit un efflux de K^+ à la membrane plasmique vers les espaces extracellulaires. Ce déséquilibre dans la concentration ionique à l'intérieur des cellules, et les ROS résultants générés par les mitochondries endommagées, déclenchent l'activation de l'inflammasome NLRP3. Outre l'induction de l'efflux de K^+ , l'ORF3 A favorise l'assemblage de l'inflammasome par l'intermédiaire de l'ubiquitination de l'ASC médiée par TRAF3. L'ORF8 b interagit directement avec les répétitions riches en leucine du NLRP3 pour stimuler son activation indépendamment de l'activité des canaux ioniques. L'activation de l'inflammasome induit la formation de pores de gasdermine-D sur la membrane cellulaire, provoquant la sécrétion d'IL-1 β et d'IL-18, et l'afflux de molécules d'eau conduisant au gonflement de la cellule et à sa rupture ultérieure (pyroptose).

On ne sait pas encore si le SARS-CoV-2 active l'inflammasome NLRP3. Cependant, tirant les leçons de son prédécesseur, le coronavirus lié au

syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), qui a provoqué l'épidémie mondiale de syndrome respiratoire aigu sévère entre 2002 et 2003, s'est avéré exprimer au moins trois protéines qui activent l'inflammasome NLRP3 : l'enveloppe (E), l'ORF3a et l'ORF8b. La protéine E se localise à la membrane renfermant le complexe de Golgi et le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi et fonctionne comme un canal ionique (viroporine) qui facilite la fuite de Ca²⁺ vers le cytosol. En revanche, l'ORF3a se localise au niveau du complexe de Golgi et de la membrane plasmique et agit comme un canal K⁺ (7). Comme NLRP3 est sensible à une forte concentration de Ca²⁺ cytosolique, mais qu'il est inhibé par une forte concentration de K⁺, l'activité viroporine du SARS-CoV induit probablement l'activation de l'inflammasome via la fuite de Ca²⁺ médiée par la protéine E à partir du stockage intracellulaire et l'efflux de K⁺ cellulaire médié par ORF3a au niveau de la membrane plasmique vers les espaces extracellulaires. La rupture de l'équilibre ionique intracellulaire qui en résulte favorise également les dommages mitochondriaux et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui coactive le NLRP3. Le SARS-CoV pourrait également activer les inflammasomes indépendamment de ses activités de viroporine. La protéine E et l'ORF3a sont capables de stimuler la signalisation NF-κB pour entraîner la transcription de cytokines et de chimiokines inflammatoires, notamment l'IL-1β, l'IL-18 et l'IL-8, et de stimuler l'expression du NLRP3 à son niveau fonctionnel. L'ORF3a active également l'inflammasome NLRP3 en favorisant l'ubiquitination de l'ASC médiée par le facteur 3 associé au TNFR (TRAF3). Enfin, l'ORF8b active le NLRP3 par une interaction directe avec le domaine répétitif riche en leucine du NLRP3. Étant donné que le SARS-CoV-2 partage ~79 % de similarité génétique globale avec le SARS-CoV et que les séquences d'acides aminés du SARS-CoV-2 et de la protéine E du SARS-CoV sont conservées à 94,7 %, il est probable que le SARS-CoV-2 puisse activer de la même manière l'inflammasome NLRP3. Il est toutefois intéressant de noter qu'une étude sur la séquence consensus HKU-SZ-005b du SARS-CoV-2 a montré que l'ORF8 se distingue remarquablement de celui du SARS-CoV et que le motif d'agrégation trouvé dans l'ORF8b du SARS-CoV, qui déclenche l'activation du NLRP3, fait défaut. L'ORF3a partage 72 % d'identité de séquence d'acides aminés entre les deux virus, et il convient de noter que l'ORF3b est une autre région présentant des séquences éloignées, avec

seulement 32 % d'identité. Il serait intéressant de déterminer si les ORF3a et ORF8 du SARS-CoV-2 peuvent également interagir avec le NLRP3 ou au moins fonctionner comme des canaux ioniques qui induiraient indirectement l'activation de l'inflammasome. Bien qu'on ne le sache pas pour l'infection par le SRAS-CoV2, divers signaux de récepteurs immunitaires innés sont proposés comme contributeurs en amont de l'activation de l'inflammasome NLRP3 induite par le virus à ARN. Il s'agit notamment de la protéine de liaison à l'ADN Z 1 (ZBP1), de la protéine kinase interagissant avec les récepteurs 1 (RIPK1)/RIPK3 et de la voie de la 2', 5'-oligoadénylate synthétase /RNaseL.

En outre, il est proposé que RIG-I interagisse avec ASC et induise la sécrétion d'IL-1 β après l'infection par le virus de la stomatite vésiculaire, indépendamment de NLRP3. Parallèlement à l'activation de l'inflammasome médiée par les protéines virales, il est possible que les voies de détection de l'ARN déclenchent l'activation de l'inflammasome lors de l'infection par le SARS-CoV-2.

Outre les NLR et les inflammasomes, il existe d'autres NLR qui peuvent être tout aussi importants dans la réponse immunitaire de l'hôte contre des infections virales telles que le SRAS-CoV-2. Il s'agit notamment des NLR qui intensifient les processus inflammatoires, tels que NOD1 et NOD2, qui forment de la même manière des complexes multiprotéiques connus sous le nom de NODosomes. NOD1 et NOD2 sont exprimés dans les leucocytes et les cellules épithéliales, et les NODosomes assemblés stimulent la signalisation NF- κ B et la production d'IFN de type 1. À l'inverse, il existe un sous-groupe unique de NLR qui fonctionnent comme des régulateurs négatifs de l'inflammation, notamment NLRX1, NLRP12 et NLR family CARD domain containing 3 (NLRC3). Ces NLR atténuent l'inflammation en modulant la signalisation NF- κ B, la réponse IFN de type I et la production de ROS, entre autres processus. Il est intéressant de noter que la protéine SARS-CoV-2 ORF9c peut activer les régulateurs négatifs des réponses inflammatoires de l'hôte, y compris NLRX1, pour bloquer la protéine de signalisation antivirale mitochondriale (MAVS) afin d'entraver la production de cytokines médiée par NF- κ B.

L'activation de l'inflammasome peut déclencher la pyroptose cellulaire, un type de mort cellulaire programmée caractérisée par la rupture de la membrane par la gasdermine D et la libération spontanée du contenu cytosolique dans les espaces extracellulaires, ce qui constitue un mécanisme d'intensification radicale de la pathogénèse. Lors de l'activation de l'inflammasome, la caspase-1 et d'autres caspases non canoniques de l'inflammasome, telles que la caspase-4, la caspase-5 et la caspase-11, activent la gasdermine-D, qui forme ensuite des pores sur la membrane cellulaire. Ces pores de gasdermine-D facilitent la sécrétion d'IL-1 β et d'IL-18, et surtout, ils permettent l'afflux simultané de molécules de Na⁺ et d'eau, ce qui provoque un gonflement excessif de la cellule jusqu'à la rupture de la membrane. La pyroptose des macrophages qui ont phagocyté des virus libère rapidement une myriade d'alarmines, y compris des particules virales, des cytokines, des chimiokines, de la LDH, de l'ATP et des ROS, provoquant une réaction immédiate des cellules immunitaires environnantes et induisant ainsi une réaction pyroptotique en chaîne. En outre, la pyroptose permettrait aux Ag et à l'ARN viraux d'être disséminés dans la circulation et de générer éventuellement un complexe immun et un dépôt dans les organes cibles, tels que les reins, pour déclencher une cascade inflammatoire sévère.

L'activation de l'inflammasome et la pyroptose induites par le SRAS-CoV-2 dans les macrophages alvéolaires et les macrophages dérivés des monocytes recrutés pourraient aggraver considérablement les symptômes de la pneumonie, notamment le syndrome de détresse respiratoire aiguë et la fièvre. Il a été établi que la voie d'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules passe par le récepteur 2 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2), qui est effectivement exprimé par les cellules des poumons, notamment les cellules alvéolaires de type 2, les cellules épithéliales respiratoires et les macrophages, ce qui en fait des cibles appropriées pour l'infection virale et l'induction potentielle de l'inflammasome conduisant à la pyroptose. Les cellules épithéliales qui tapissent les voies respiratoires sont particulièrement vulnérables aux agressions pathogènes, en raison de leur grande surface d'exposition à l'environnement extérieur. Après une infection par le virus de la grippe A, le récepteur RIG-I joue un rôle essentiel dans la régulation de l'activation de l'inflammasome NLRP3 en réponse à une production élevée d'IFN de type I afin d'induire la pyroptose des cellules épithéliales

pulmonaires. La pyroptose des cellules épithéliales pulmonaires peut conférer une protection contre les agents pathogènes, comme cela a été démontré dans des modèles murins de mélioïdose. Cependant, la signalisation de l'inflammasome dans les cellules épithéliales pulmonaires est considérablement renforcée chez les patients asthmatiques, ce qui aggrave l'inflammation des tissus et la pathogenèse virale. On prévoit que la pyroptose dans les cellules épithéliales pulmonaires est également préjudiciable étant donné la pneumonie sévère dont souffrent les patients du COVID-19. En revanche, la pyroptose dans les macrophages alvéolaires induit des lésions pulmonaires aiguës et exacerbe l'inflammation pulmonaire en favorisant l'infiltration de neutrophiles dans les poumons et l'augmentation des concentrations alvéolaires de cytokines IL-6, TNF- α et IL-1 β . Les effets combinés de la leucocytose et de la pyroptose pourraient être à l'origine des tempêtes de cytokines observées chez les patients atteints de COVID-19. Une autre observation troublante, particulièrement pertinente pour les patients atteints de COVID-19, est que l'étirement mécanique des poumons amplifie encore l'inflammation pulmonaire via l'activation de NLRP3 dans les macrophages alvéolaires et l'expression de la protéine HMGB1 (high-mobility group box 1) médiée par la MAPK kinase 6 dans les cellules épithéliales alvéolaires. Par conséquent, l'utilisation de suppresseurs de NLRP3 chez les patients nécessitant l'utilisation de ventilateurs pourrait être utile pour atténuer les lésions excessives du tissu pulmonaire.

Une pyroptose généralisée peut entraîner une inflammation excessive des tissus, une défaillance des organes et la mort en quelques minutes. Une pyroptose incontrôlée est particulièrement préjudiciable chez les personnes âgées qui souffrent déjà d'un état inflammatoire chronique lié à l'âge, connu sous le nom d'"inflammaging". En outre, les personnes vieillissantes ont une capacité réduite à produire des IFN de type I et de type III en raison de la dégradation de TRAF3. Ces IFN sont non seulement des facteurs de résistance antivirale essentiels, mais aussi de puissants régulateurs des inflammations. Testée dans un modèle murin de grippe A, l'absence de résistance innée (due à des déficiences dans la signalisation des récepteurs TLR7 et RIG-I-like) a conduit à une maladie létale uniquement en présence d'une activation de la caspase-1/caspase-11. Dans ce contexte, le recrutement de neutrophiles dans les poumons et l'activation de la

NETose ont conduit à la maladie pathologique et létale. Le traitement à la DNase (pour briser l'ADN libéré par les NETs) ainsi que l'antagoniste de l'IL-1 R (Anakinra) ont permis de réduire la sévérité de la maladie. Ainsi, l'affaiblissement de la résistance aux antiviraux et l'activation non régulée de l'inflammasome peuvent être à l'origine de la tempête parfaite pour la maladie sévère que nous observons chez les patients atteints de COVID-19.

Bien qu'il existe de nombreuses preuves en faveur de l'inhibition de l'inflammation comme solution viable au traitement des réponses hyperinflammatoires dans les infections virales, des résultats contradictoires ont été obtenus quant au rôle des récepteurs immunitaires dans la défense immunitaire de l'hôte contre les infections virales. Par exemple, il a été démontré que les souris dépourvues de NLRP3 et de caspase-1 présentent une mortalité beaucoup plus importante lors d'une infection par le virus de la grippe A en raison d'une réponse immunitaire compromise, y compris une réduction de la migration des neutrophiles et des monocytes, ainsi qu'une diminution de la sécrétion de cytokines et de chimiokines. Cela implique des fonctions temporelles, spécifiques au type de cellule et à la maladie qui modifieraient leur potentiel thérapeutique dans un contexte particulier, et il est impératif que ces facteurs soient pris en considération dans la conception et l'utilisation des inhibiteurs de l'inflammasome.

L'activation de l'inflammasome et la pyroptose pourraient être des événements sous-estimés qui jouent un rôle central dans la pathogenèse de COVID-19. Les anomalies de la coagulation sanguine entraînant des complications thrombotiques, y compris l'embolie pulmonaire, sont associées à un mauvais pronostic chez les patients atteints de COVID-19. La suppression de la pyroptose médiée par l'inflammasome dans les macrophages pourrait atténuer la coagulation sanguine anormale en empêchant la libération du facteur tissulaire, qui est un initiateur des cascades de coagulation sanguine. Récemment, une autre complication du COVID-19 décrite chez les enfants prend la forme d'un syndrome pédiatrique inflammatoire multisystémique, également appelé maladie de Kawasaki, caractérisé par une inflammation aiguë des artères de taille moyenne, y compris les artères coronaires, entraînant des anévrysmes artériels qui, s'ils ne sont pas traités, provoquent une ischémie myocardique, un infarctus et la

mort. Bien que l'étiologie précise de la maladie de Kawasaki soit encore obscure, on soupçonne que les infections pathogènes jouent un rôle dans la pathogenèse de la maladie en raison du caractère saisonnier de cette dernière, et le SRAS-CoV-2 contribue probablement à l'émergence actuelle des symptômes chez les patients pédiatriques du COVID-19. Une comparaison de 146 patients atteints de la maladie de Kawasaki a révélé une signature écrasante pour une maladie aiguë, impliquant les voies de signalisation de l'IL-1, ce résultat confirme le rôle de l'activité aberrante de l'inflammasome et justifie l'utilisation d'inhibiteurs de l'inflammasome dans les traitements contre le COVID-19. Dans une autre étude, l'inhibition de la pyroptose induite par le complément a permis de réduire l'inflammation locale dans les poumons et la rate de souris infectées par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient. Un autre avantage potentiel de l'inhibition du NLRP3 est la possibilité d'améliorer les comorbidités associées au COVID-19, notamment l'hypertension, la bronchopneumopathie chronique obstructive, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, car l'activation de l'inflammasome NLRP3 est également impliquée dans ces maladies. Ces comorbidités influencent fortement la gravité de COVID-19, et leur atténuation pourrait améliorer le pronostic de COVID-19 et réduire de manière significative le risque de décès.

Plusieurs composés réaffectés ayant des effets régulateurs sur l'activité de l'inflammasome sont actuellement évalués dans le cadre d'essais cliniques pour le traitement de la maladie de COVID-19. Par exemple, le tranilast, un analogue du tryptophane qui a une action inhibitrice directe sur NLRP3, fait actuellement l'objet d'un essai contrôlé randomisé chez des patients atteints de COVID-19 (numéro d'enregistrement : ChiCTR2000030002 sur le registre chinois des essais cliniques). Le Tranilast est initialement approuvé pour le traitement des maladies allergiques et inflammatoires telles que l'asthme bronchique, la dermatite atypique, la conjonctivite allergique, les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques. Aujourd'hui, son efficacité est également reconnue dans le traitement de la fibrose, des troubles prolifératifs, du cancer, des problèmes cardiovasculaires, des troubles auto-immuns, des maladies oculaires, du diabète et des maladies rénales. Le tranilast pourrait être une intervention intéressante pour les patients COVID-19 présentant des comorbidités, étant donné son

large éventail d'effets thérapeutiques avec des effets secondaires minimes. Cependant, le tranilast ne doit pas être utilisé en même temps que la warfarine, un anticoagulant, au cas où ce dernier serait utilisé cliniquement pour contrôler la coagulation sanguine chez les patients atteints de COVID-19, car les deux médicaments sont connus pour interagir l'un avec l'autre de manière synergique et produire des effets secondaires graves. Cependant, le tranilast ne doit pas être utilisé en même temps que la warfarine, un anticoagulant, au cas où ce dernier serait utilisé cliniquement pour contrôler la coagulation sanguine chez les patients atteints de COVID-19, car les deux médicaments sont connus pour interagir l'un avec l'autre de manière synergique et produire des effets secondaires graves. Une étude récente a montré que le disulfirame, un médicament approuvé par la Food and Drug Administration américaine et utilisé pour traiter la dépendance à l'alcool, est un puissant inhibiteur de la pyroptose et de la libération de cytokines dépendante de la gasdermine D et qu'il est prometteur pour le traitement de la maladie de COVID-19. Empêcher la formation du pore de la gasdermine D sans perturber l'activation de l'inflammasome représente une approche prometteuse, car on peut limiter la réplication virale dans les cellules en provoquant la mort cellulaire apoptotique médiée par l'inflammasome au lieu de la pyroptose et de la libération de cytokines, limitant ainsi l'inflammation généralisée des tissus. Des efforts sont également en cours pour bloquer les cytokines en aval des inflammasomes, notamment l'IL-1 β , à l'aide de l'Anakinra, qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase 3 pour COVID-19 (ClinicalTrials.gov identifier : NCT04330638 et NCT04324021). Le traitement par Anakinra s'est avéré efficace pour soulager la vascularite, les lésions coronaires et la myocardite dans un modèle murin de la maladie de Kawasaki. Il a ensuite été utilisé avec succès comme intervention clinique dans les cas de maladie de Kawasaki sévère et résistante chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants.

Il existe plusieurs inhibiteurs spécifiques de NLRP3, principalement sous la forme de composés expérimentaux non éprouvés cliniquement, d'origine naturelle ou synthétique (60). Ces composés pourraient soit inhiber NLRP3 indirectement, soit cibler directement la protéine centrale NLRP3 ou ses constituants, tels que l'ASC et la caspase-1. Les composés pharmacologiques qui perturbent les voies de signalisation en amont de l'activation de l'inflammasome sont également prometteurs. Par exemple,

la silymarine, flavonoïde polyphénolique naturel, le parthénolide, lactone sesquiterpénique végétal, ainsi que le Bay 11-7082, inhibiteur synthétique de l'I κ B kinase- β , inhibent la voie NF- κ B, empêchant ainsi l'étape d'amorçage de l'activation du NLRP3 et la transcription des cytokines inflammatoires. Il a été démontré que l'inhibition de l'inflammation médiée par NF- κ B améliorerait la capacité de survie des souris infectées par le SRAS-CoV. En outre, la quercétine, un flavonoïde antioxydant naturel présent dans de nombreuses plantes, a montré une puissante capacité de suppression des inflammasomes, y compris NLRP3, en diminuant la formation de taches ASC et l'oligomérisation. La même étude a démontré que la quercétine soulageait également la vascularite dans un modèle murin de la maladie de Kawasaki, offrant ainsi une alternative plausible à l'utilisation de l'Anakinra, bien que sa pertinence clinique reste à déterminer. Un autre lactone dehydrocostus dérivé de plantes que l'on trouve dans les herbes médicinales traditionnelles chinoises, telles que les racines de *Sassuria lappa*, a également supprimé l'activité de l'inflammasome NLRP3 en bloquant l'oligomérisation de l'ASC, tout en réduisant le recrutement des neutrophiles. Ces résultats prometteurs illustrent deux idées intéressantes : premièrement, l'efficacité d'une approche multidimensionnelle de l'inhibition de l'inflammation et, deuxièmement, les avantages potentiels du dépistage d'autres substances d'origine naturelle ayant des propriétés anti-inflammatoires et de l'évaluation de leur potentiel clinique dans le traitement du COVID-19.

Des médicaments approuvés en clinique, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), peuvent également être réorientés pour inhiber sélectivement le NLRP3. Il a été démontré que les AINS de type fénémate, tels que l'acide flufénamique et l'acide méfénamique, inhibent l'inflammasome NLRP3 en bloquant de manière réversible les canaux anioniques régulés par le volume, qui régulent le transport du Cl⁻ à travers la membrane plasmique. En outre, il a été suggéré que les AINS contribuent également à limiter la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires grâce à leur activité indépendante de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1). À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve pour ou contre l'utilisation des AINS dans le traitement du COVID-19. Néanmoins, il est recommandé de prescrire les AINS avec prudence aux patients atteints de COVID-19, y compris lorsqu'ils sont utilisés comme analgésiques.

Enfin, comme nous l'avons vu plus haut, les IFN de type I et de type III peuvent être utilisés pour supprimer la transcription de l'IL-1 β et des composants de l'inflammasome. Les IFN de type I ont démontré leur efficacité contre l'infection par le SARS-CoV dans des expériences in vitro, mais ont généralement échoué dans les essais sur l'homme. Toutefois, l'utilisation d'IFN de type I dans COVID-19 pourrait encore être efficace pour COVID-19 car le SARS-CoV-2 est exceptionnellement sensible au prétraitement par IFN de type I par rapport au SARS-CoV (K.G. Lokugamage, A. Hage, C. Schindewolf, R. Rajsbaum, et V. D. Menachery, manuscrit posté sur bioRxiv). En revanche, l'un des avantages des IFN de type III par rapport aux IFN de type I dans le traitement COVID-19 est que les premiers n'induisent pas d'effets pro-inflammatoires dans les poumons. Les tests effectués sur des modèles précliniques ont également confirmé l'efficacité des IFN de type III dans la réduction de la gravité de la maladie. Néanmoins, un essai clinique minutieux est justifié pour l'utilisation des traitements IFN car, à ce jour, la pathogénèse précise du COVID-19 n'est toujours pas claire.

V-5-2 CONCLUSIONS :

Dans cette revue, Akiko Iwasaki et ses collègues proposent que les avantages de l'inhibition des inflammasomes et/ou de la pyroptose soient multiples et que la recherche de médicaments inhibiteurs dans la thérapie COVID-19 s'avère être un effort utile. Cependant, bien que l'inhibition des NLRP3 puisse être une intervention prometteuse, une activité immunitaire fonctionnelle et équilibrée reste primordiale pour le contrôle de l'infection et l'élimination des pathogènes. L'importance de NLRP3 dans la répression de la virulence du SRAS-CoV-2 est soulignée dans une étude qui a démontré qu'une inflammation fortement atténuée par NLRP3 chez les chauves-souris conférait une tolérance à la maladie chez ces hôtes, fournissant un réservoir idéal pour une série de virus zoonotiques, y compris le SRAS-CoV, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient, et probablement le SRAS-CoV-2. En fait, certains virus tels que le virus de la grippe, le virus de la rougeole, le virus Sendai et le virus Nipah ont développé des mécanismes de suppression de l'inflammasome NLRP3. Bien qu'il ait été démontré qu'il interagit avec des récepteurs immunitaires anti-inflammatoires, on ne sait pas si le SARS-CoV-2 supprime également les inflammasomes dans les cellules infectées. Compte tenu de la gravité de la situation actuelle, il vaut la peine d'élargir le dépistage des inhibiteurs de NLRP3 disponibles pour évaluer leur efficacité dans l'atténuation des réponses inflammatoires aberrantes chez les patients atteints de COVID-19. Il serait également important de déterminer la sécurité et le dosage le plus approprié de ces médicaments inhibiteurs par le biais d'essais cliniques le plus tôt possible[36].

V-6 QUELLES SONT LES CAUSES D'UNE LONGUE COVID ?

Il y a près de deux ans, en Italie, le médecin spécialiste des maladies infectieuses pédiatriques Danilo Buonsenso, qui travaille à l'hôpital universitaire Gemelli, a commencé à voir des enfants qui, des mois après avoir été légèrement infectés par le SRAS-CoV-2, étaient toujours essoufflés et présentaient une fatigue écrasante et d'autres symptômes. Il soupçonne maintenant que, chez certains d'entre eux, les cellules et les tissus qui contrôlent la circulation sanguine sont endommagés et que la tendance du sang à coaguler est amplifiée. De minuscules caillots sanguins, laissés par

l'attaque virale ou alimentés par ses séquelles, pourraient obstruer la circulation du corps, avec des effets désastreux du cerveau aux articulations. "Chez certains patients, nous avons des zones spécifiques où le flux sanguin n'arrive pas" ou est réduit, explique le Dr Buonsenso. Est-ce la cause de leurs symptômes persistants ? "Je ne peux pas dire que c'est la vérité, bien sûr". Mais c'est logique.

Pendant ce temps, aux États-Unis, la microbiologiste Amy Proal ne peut s'empêcher de penser à une deuxième grande théorie de Long Covid : le coronavirus continue de faire du mal aux gens en s'obstinant à rester dans le corps, même après la fin de l'infection aiguë. Des études ont montré que "le virus est capable de persister dans un large éventail de sites corporels", en particulier les nerfs et d'autres tissus, explique Mme Proal, qui travaille à la PolyBio Research Foundation, une organisation à but non lucratif de l'État de Washington. Elle a récemment contracté le COVID-19 pour la troisième fois.

En Australie, l'immunologiste Chansavath Phetsouphanh, de l'université de Nouvelle-Galles du Sud à Sydney, suit une troisième piste, motivée par ce que le sang des patients atteints du Long Covid a révélé : un système immunitaire détraqué, même huit mois après le premier test positif. Il avait supposé que les cellules immunitaires galvanisées pour combattre l'infection se seraient calmées au cours de cette période. Il a donc été surpris de constater que ces cellules ne se sont pas rétablies", déclare M. Phetsouphanh, qui travaille actuellement à la mise en place d'une collaboration internationale dans le cadre du projet Long Covid.

Pour chacun de ces chercheurs, et pour beaucoup d'autres qui explorent les causes du syndrome de Long Covid, démêler ce syndrome complexe, dont la définition n'a pas encore évolué, est un processus laborieux, qui se déroule par étapes. Tout d'abord, ils doivent montrer qu'un facteur possible — comme de minuscules caillots, un virus persistant ou des anomalies immunitaires — apparaît de manière disproportionnée chez les personnes atteintes du syndrome de Covidie longue. Vient ensuite la partie la plus difficile : prouver que chacun de ces traits, seuls ou combinés, explique pourquoi le coronavirus a fait de millions de personnes l'ombre d'elles-mêmes.

Tous s'accordent à dire que les opérateurs solitaires sont peu probables. Un virus persistant, par exemple, pourrait s'attaquer au système circulatoire, déclenchant des caillots sanguins ou une inflammation chronique. "Je vois cela comme un triangle", dit Buonsenso, chaque élément déclencheur pouvant expliquer, voire amplifier, les autres.

Le dernier défi consiste à identifier des traitements qui atténuent ou inversent ces anomalies et aident les patients à se sentir mieux. Au Royaume-Uni, où les efforts déployés pour identifier des traitements immédiats contre la COVID-19 ont été largement salués, des chercheurs lancent un essai clinique qui sera l'un des plus importants au monde pour tester des thérapies potentielles contre la Long Covid de manière randomisée et statistiquement solide. Mais d'autres études de ce type sont nécessaires, et le temps presse. En mai, les Centres américains de contrôle et de prévention des maladies ont signalé qu'une étude des dossiers médicaux de près de 2 millions de personnes suggérait qu'au moins une personne sur cinq ayant reçu un diagnostic de COVID-19 avait développé des conditions caractéristiques du Long COVID. D'autres études ont révélé des taux à peu près similaires. Certaines recherches récentes suggèrent que le risque pour les personnes vaccinées est légèrement inférieur, mais la capacité de la vaccination à prévenir le syndrome reste incertaine.

Pour Mme Proal et d'autres, il est urgent d'assembler les pièces du puzzle. "Je considère Long Covid comme une urgence de grande ampleur", déclare-t-elle.

V-6-1 MINUSCULES CAILLOTS SANGUINS :

À Rome, le Dr Buonsenso utilise une technique d'imagerie médicale sophistiquée pour mieux comprendre le rôle des caillots sanguins. Cette technique, appelée SPECT-CT, combine deux types d'images différents : une tomographie par émission monophotonique, qui utilise un radiotracteur injecté dans les veines d'une personne pour fournir des images de la circulation sanguine, et une tomographie standard pour obtenir des informations sur la structure des poumons. En fusionnant ces images, les médecins peuvent voir quelles parties des poumons ne bénéficient pas d'une circulation sanguine normale.

Jusqu'à présent, Buonsenso a scanné les poumons de 11 jeunes souffrant de Long Covid grave, notamment de battements cardiaques irréguliers et d'essoufflement pendant l'exercice. Chez six enfants, les poumons sont apparus normaux. Chez les cinq autres, les images étaient frappantes : Là où il aurait dû y avoir des oranges et des jaunes brillants, indiquant une pulsation sanguine, un poumon était presque complètement bleu, indiquant un faible débit. Le professeur Buonsenso pense que de minuscules caillots sanguins ou des lésions chroniques de la paroi des vaisseaux sanguins peuvent entraver la circulation sanguine. Avec ses collègues, il a publié en juillet 2021 dans la revue *The Lancet Child & Adolescent Health* la première preuve de l'existence de telles lésions chez une jeune fille de 14 ans.

La question épineuse est de savoir ce qu'il faut faire ensuite. Les patients de Buonsenso ne répondent pas aux critères actuels de prise de médicaments anticoagulants qui empêchent la formation de caillots sanguins ou les empêchent de grossir, car aucun caillot n'est visible sur leurs scanners. Soit vous dites "Je suis désolé, mais je ne peux rien faire en dehors d'une étude", soit vous êtes un médecin qui n'a pas peur, qui a une confiance réciproque avec le patient et sa famille, et qui prend une décision ensemble", explique le Dr Buonsenso.

Face à des enfants gravement malades et à leurs parents désespérés, M. Buonsenso n'a pas voulu attendre pour lancer un essai clinique. Avec les familles, il a décidé de faire ce qu'il pouvait. Les cinq patients prennent désormais des anticoagulants — qui comportent un risque d'hémorragie grave — sous étroite surveillance.

Il est encouragé par leurs progrès. Plusieurs d'entre eux sont retournés à l'école, font du sport et passent du temps avec leurs amis. Deux d'entre eux ont été réanalysés. L'état d'un adolescent qui souffre encore de symptômes ne s'est guère amélioré. Mais chez un autre, dont les symptômes ont largement disparu, les images étaient presque normales. Les trois autres seront repassés au scanner cet été.

Bien entendu, il ne peut être certain que les personnes dont l'état s'est amélioré l'ont fait grâce au traitement. C'est pourquoi il espère obtenir des ressources pour mettre en place un essai clinique Long Covid qui inclurait un groupe placebo.

Comme d'autres médecins, M. Buonsenso a été inspiré par des patients atteints de Long Covid qui ont fait pression pour obtenir des traitements et ont partagé leurs succès et leurs échecs sur les médias sociaux. Marta Esperti, une étudiante diplômée de 34 ans qui vit actuellement à Paris, est l'une d'entre elles. Frappée par le COVID-19 il y a plus de deux ans, elle n'a pas été hospitalisée mais, quelques mois plus tard, elle a dû lutter contre la fatigue, l'essoufflement à la marche, une fièvre persistante, des douleurs articulaires et d'autres symptômes. Pourtant, les analyses de sang et les autres examens médicaux, tels que les radiographies des poumons, étaient en grande partie normaux. EspERTI a continué à faire pression pour obtenir des réponses. Puis, au printemps 2021, "le pneumologue m'a appelée pour me dire : 'Écoutez, je veux que vous fassiez un autre test'".

Esperti a été l'un des premiers patients de Long Covid en Europe à recevoir un scanner SPECT-CT des poumons, et il ressemblait aux poumons endommagés des enfants malades que Buonsenso a scannés plus tard. "Mon poumon droit est presque complètement bleu", dit-elle. Elle a posté les images sur Twitter, où elles ont été partagées par des milliers de personnes.

Comme Buonsenso, les médecins d'Esperti pensent que les dommages causés aux minuscules vaisseaux sanguins et les minuscules caillots sont les coupables. La théorie des microcaillots persistants a gagné en crédibilité au cours de l'été 2021, lorsque Resia Pretorius, physiologiste à l'université de Stellenbosch en Afrique du Sud, et ses collègues ont rapporté dans *Cardiovascular Diabetology* que de tels caillots pouvaient persister dans le sang des patients atteints de la maladie de Long Covid. Son équipe a trouvé des signes de coagulation sanguine excessive chez 11 personnes atteintes de Long Covid, mais pas chez des personnes en bonne santé ni chez un autre groupe de diabétiques de type 2, qu'ils ont utilisé à titre de comparaison.

L'une des difficultés auxquelles se heurtent les cliniciens désireux de rechercher des micro-caillots dans le sang est que leur détection est un processus laborieux, bien que M. Pretorius s'efforce de le rendre plus accessible aux médecins. Les scanners SPECT-CT identifient les caillots indirectement, en se basant sur les anomalies du flux sanguin.

Les travaux de Pretorius et d'autres chercheurs s'inscrivent dans un schéma émergent dans lequel la biologie du COVID-19 aigu et du COVID-19 chronique semble se chevaucher. Au début de la pandémie, les médecins ont reconnu que les caillots sanguins étaient la signature d'une maladie grave précoce : De nombreux patients hospitalisés présentaient des caillots dans les poumons, le cerveau et ailleurs. Même les personnes atteintes d'une maladie moins grave présentaient un risque accru de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral dans les semaines suivant l'infection.

"Les deux maladies, la COVID-19 aiguë et la COVID longue, ne sont pas très différentes", affirme David Lee, médecin urgentiste à la Grossman School of Medicine de l'université de New York. Il soupçonne les micro-caillots d'expliquer de nombreux symptômes chroniques. Il estime qu'au moins 70 % des patients atteints de Long Covid ont des problèmes respiratoires et qu'au moins 30 % souffrent de dysautonomie, c'est-à-dire que des anomalies du système nerveux autonome perturbent le rythme cardiaque, la respiration et la fonction digestive. Beaucoup souffrent de fatigue et de ce que l'on appelle souvent le "brouillard cérébral". De minuscules caillots dans le cerveau pourraient expliquer les troubles cognitifs, note Lee ; ou bien les caillots peuvent tuer les cellules nerveuses à petites fibres et entraîner la dysautonomie.

Mais il n'existe pas encore de preuves solides que les micro-caillots sont à l'origine des symptômes de la maladie de Long Covid. Pour en savoir plus, Lee a lancé une étude portant sur 20 patients atteints de Long Covid et présentant des symptômes respiratoires et sur 20 volontaires sains qui ont été atteints de COVID-19 et qui se sont rétablis. Les participants subiront des scanners SPECT-CT pour voir si l'un d'entre eux a des poumons perturbés. Si les anomalies observées sur les scanners sont propres à certaines personnes atteintes de Long Covid, cela pourrait constituer une étape vers l'identification de sous-ensembles de patients.

"J'oscille dans mon enthousiasme" pour les différentes théories de Long Covid, déclare David PutRINO, neurophysiologiste et spécialiste de la médecine de réadaptation à l'Icahn School of Medicine de Mount Sinai. Il étudie plusieurs mécanismes possibles expliquant pourquoi les symptômes peuvent persister, voire s'aggraver, après une infection. Actuellement, son enthousiasme pour l'hypothèse des microcaillots est grand, en partie grâce à une collaboration avec Pretorius et d'autres chercheurs ; cette équipe dispose de données préliminaires suggérant que la quantité de microcaillots dans le sang est en corrélation avec la gravité de certains symptômes de Long Covid, tels que les déficits cognitifs.

V-6-2 VIRUS PERSISTANT :

L'idée qu'un virus persistant puisse être un coupable de Long Covid s'est consolidée pour Proal à la fin de l'année 2021, en partie grâce à une étude d'autopsie qui a attiré son attention. Des chercheurs de l'Institut national de la santé des États-Unis ont décrit dans une prépublication leur analyse des tissus de 44 personnes qui avaient été infectées. La plupart d'entre elles étaient mortes du COVID-19, mais cinq avaient une infection légère, voire asymptomatique, et avaient succombé à une autre maladie. Les 44 personnes hébergeaient encore de l'ARN viral dans leur corps, notamment dans le cerveau, les muscles, l'intestin et les poumons. De nombreux organes présentaient également des signes de réplication du virus.

L'étude a établi que des copies répliquées du virus pouvaient persister. Mais elle ne s'est pas concentrée sur les personnes atteintes de Long Covid, ce qui rend difficile l'établissement d'un lien.

D'autres études tentent actuellement d'y parvenir en comparant les personnes atteintes du Long Covid et d'autres cohortes, y compris des personnes ayant guéri du COVID-19. Dans l'une d'entre elles, le gastro-entérologue Herbert Tilg, de l'université médicale d'Innsbruck, a entrepris de rechercher des traces moléculaires du virus dans l'intestin, terrain de chasse favori des chercheurs qui étudient le SRAS-CoV-2. En effet, l'intestin est beaucoup plus facile d'accès pour les médecins que de nombreux autres organes, tels que les poumons ou le cerveau, et on pense qu'il est plus susceptible

d'abriter des virus que le sang, qui a tendance à éliminer un agent pathogène plus rapidement.

Tilg a recruté 46 personnes qui avaient souffert de COVID-19 mois plus tôt, dont 21 présentaient au moins un symptôme de Long Covid. Tous les volontaires souffraient d'une maladie inflammatoire de l'intestin et devaient subir des endoscopies de routine (la plupart étaient en rémission). Tilg a utilisé cette procédure pour prélever des échantillons de tissus supplémentaires et rechercher des signes du coronavirus. Résultat : Toutes les personnes présentant des symptômes de Long Covid hébergeaient de l'ARN viral ou, dans certains cas, des protéines virales. Parmi les personnes qui s'étaient remises d'une COVID-19 aiguë, 11 présentaient également des traces de virus, tandis que 14 autres n'avaient pas de virus que Tilg ait pu trouver. Lui et ses collègues ont publié leur étude en mai dans la revue *Gastroenterology*.

"Notre article est une observation clinique", souligne-t-il, et ne prouve pas que le virus persistant est nocif pour les gens. Cela dit, M. Tilg a été surpris par la présence d'un virus persistant chez des personnes présentant des symptômes de Long Covid, et par son absence chez de nombreuses personnes précédemment infectées qui se sentaient bien.

Aujourd'hui, des chercheurs comme Tilg veulent comprendre comment se comportent les petites quantités de virus qui persistent dans les réserves tissulaires telles que l'intestin. Tilg et Saurabh Mehandru, gastro-entérologue et immunologiste au Mount Sinai, qui a été l'un des premiers à trouver des signes de persistance du virus chez les survivants du COVID-19, n'ont pas été en mesure de cultiver le virus à partir du tissu intestinal en laboratoire, ce qui confirmerait que le virus se réplique. Mais une telle culture peut être difficile, même dans les cas aigus de COVID-19.

Une question clé est de savoir si le virus persistant est à l'origine de la maladie chez les patients atteints du Long Covid. Mme Proal et ses collègues tentent d'établir un lien définitif entre le virus persistant et les symptômes de la maladie de Long Covid, ou de déterminer que la théorie ne tient pas la route. Elle travaille avec Mehandru et Putrino, qui ont accès à une cohorte de plus de 1 000 patients atteints de la maladie de

Long Covid qui pourraient participer à de nouvelles études. L'équipe prévoit des coloscopies pour rechercher des virus dans les cellules intestinales et souhaite également examiner de près l'activité des cellules immunitaires qui peuplent la région. Ces cellules sont-elles en état d'alerte, par exemple, ce qui suggère que les particules virales les excitent ? Chez certains patients, Mehandru a observé des réponses immunitaires dans l'intestin, mais il précise qu'il s'agit de travaux préliminaires.

Idéalement, cette étude approfondie de la biologie de l'intestin serait associée à un essai clinique visant à déterminer si les médicaments antiviraux peuvent faire reculer les symptômes du Long COVID. Les participants pourraient être étudiés avant et après une cure d'antiviraux, pour voir s'ils éliminent tout signe de virus dans leur intestin et si cela correspond à des changements dans les symptômes. "C'est l'essai que j'aimerais voir se réaliser", déclare PutRINO.

Jusqu'à présent, ce n'est pas le cas, à la grande frustration de nombreux membres de la communauté de recherche et de défense de Long Covid. "Les patients sont vraiment, vraiment désespérés", déclare Francisco Tejerina, chercheur sur le VIH à l'hôpital Gregorio Marañón de Madrid, qui a détecté de l'ARN viral dans les selles, l'urine et le plasma sanguin de personnes atteintes de Long COVID. Il s'inquiète de voir des personnes expérimenter de leur propre chef des thérapies, y compris des antiviraux, qui pourraient s'avérer inutiles ou, pire, dangereuses. "Ils veulent quelque chose tout de suite", dit-il. "Je le comprends".

V-6-3 UN SYSTEME IMMUNITAIRE DEREGLE :

Alors que la recherche de caillots sanguins et de fragments viraux s'intensifie, une troisième piste se croise avec ces thèmes et fait son propre chemin : le système immunitaire, dont certains chercheurs pensent qu'il pourrait contribuer à relier des observations disparates. Selon Phetsouphanh, l'une des idées est que, chez certains patients atteints de COVID-19, un système immunitaire excité et déstabilisé par l'attaque du coronavirus pourrait être incapable de se remettre en marche au ralenti.

Pour vérifier cela, lui et ses collègues ont prélevé du sang chez 31 patients atteints de Long Covid, qui présentaient tous de la fatigue ou d'autres symptômes

caractéristiques au moins trois mois après l'infection, et ont analysé des dizaines de marqueurs immunitaires. "Nous n'étions pas certains de ce que nous allions trouver", explique M. Phetsouphanh. Le résultat a été frappant. L'équipe a rapporté en janvier dans *Nature Immunology* que les patients atteints de la maladie de Long Covid avaient un système immunitaire en état d'alerte permanente.

Les globules blancs qui recrutent habituellement d'autres cellules sur les sites d'infection étaient fortement activés, ce qui pourrait expliquer pourquoi les niveaux d'interférons des patients, des protéines que l'organisme fabrique pour combattre les envahisseurs, étaient très élevés huit mois après l'infection. Les participants présentaient également une pénurie de lymphocytes T et de lymphocytes B inactivés, une population de cellules qui attendent normalement les instructions pour lutter contre les agents pathogènes. L'ensemble de ces éléments est le signe d'une inflammation chronique, qui peut être à l'origine d'un grand nombre de problèmes de santé.

Phetsouphanh et ses collègues ont également constaté que ces signatures immunitaires étaient propres à leur cohorte Long COVID : elles n'apparaissaient pas chez les personnes qui avaient contracté le virus mais s'étaient rétablies, ni chez celles qui avaient été infectées par d'autres coronavirus.

D'autres groupes constatent également une myriade d'anomalies du système immunitaire longtemps après une infection par le SRAS-CoV-2. En janvier, l'immunologiste Akiko Iwasaki de la Yale School of Medicine, la neuroscientifique Michelle Monje de la Stanford Medicine et leurs collègues ont rapporté dans un article préliminaire que des souris auxquelles on avait administré le coronavirus dans le nez pour simuler une infection légère avaient développé une inflammation du cerveau, ainsi qu'une perte de myéline, qui isole les nerfs et les aide à transmettre des signaux. Chez les souris, l'inflammation a touché le cerveau alors que les chercheurs n'y ont pas trouvé de virus. En outre, lorsque le groupe a comparé les échantillons de sang de 48 personnes atteintes de Long Covid qui présentaient des troubles cognitifs et de 15 patients atteints de Long Covid qui n'en présentaient pas, il a constaté des niveaux plus élevés de marqueurs inflammatoires dans le premier groupe, ce qui suggère qu'une inflammation chronique pourrait être à l'origine de ces symptômes neurologiques.

Ces travaux mettent en évidence "le peu de connaissances que nous avons de la fonction immunitaire", déclare PutRINO, qui collabore avec Iwasaki. Des travaux comme les siens "ouvrent ce monde" des marqueurs immunitaires qui ne font pas partie des tests sanguins standard mais qui peuvent être essentiels pour comprendre le syndrome.

De plus en plus, les chercheurs souhaitent affiner la classification des personnes atteintes de la maladie de Long Covid, en différenciant les sous-ensembles en fonction des symptômes, de la biologie ou des deux. D'une certaine manière, "le plus grand obstacle auquel nous sommes confrontés est que nous avons donné un nom à la maladie, celui de Long Covid, ce qui implique qu'il s'agit d'une seule et même maladie", explique Chahinda Ghossein, médecin et chercheur sur les maladies cardiaques à l'université de Maastricht et codirecteur d'une étude sur le Long Covid portant sur 15 000 patients aux Pays-Bas. "Toutes les études réalisées montrent que ce n'est pas le cas".

L'un des premiers efforts d'envergure visant à définir des sous-groupes, notamment en testant des traitements potentiels, commencera à recruter des patients ce mois-ci au Royaume-Uni. Baptisée STIMULATE-ICP (Symptômes, Trajectoire, Inégalités et Prise en charge : Understanding Long-COVID to Address and Transform Existing Integrated Care Pathways), l'étude recrutera 4500 patients atteints de la maladie de Long Covid. Chacun d'entre eux se verra attribuer au hasard l'une des trois thérapies potentielles : un médicament anticoagulant appelé rivaroxaban, un anti-inflammatoire appelé colchicine ou une paire d'antihistaminiques, la famotidine et la loratadine. (Les antihistaminiques peuvent calmer un type d'inflammation appelé activation des mastocytes). Le projet comprendra l'imagerie ainsi que la collecte d'échantillons de sang et de tissus pour une biobanque. Les organisations ont également la possibilité d'ajouter jusqu'à trois traitements supplémentaires.

Amitava Banerjee, cardiologue à l'University College London, dirige l'étude, et sa collègue Emma Wall, de l'UCL et de l'Institut Francis Crick, supervise le volet traitement. Tous deux affirment qu'il est essentiel de tester les thérapies Long Covid dans le cadre d'essais avant de les prescrire massivement aux patients.

"Si vous suivez les médias sociaux, vous pourriez penser que nous avons trouvé la solution", dit Banerjee, en faisant référence aux rapports anecdotiques sur l'amélioration considérable des symptômes de Long COVID, après, par exemple, la prise d'anticoagulants ou de médicaments antiviraux. Ces récits peuvent fournir des indices importants, dit-il, soulignant que travailler avec les patients et les écouter est inestimable. (Chaque composante de STIMULATE-ICP comprend un défenseur des patients.) Mais "nous devons être très humbles" quant à ce que nous savons, ajoute M. Banerjee.

Après des mois de retard, l'essai est "proche de la ligne de départ", dit-il, mais "nous aurions dû y être depuis des mois". Les essais de médicaments destinés à traiter la COVID-19 aiguë ont été accélérés, alors que "la COVID longue est en train de rejoindre la file d'attente avec tout le reste" de la médecine, déplore M. Banerjee.

L'histoire d'Esperti souligne le travail à accomplir. Elle prend des médicaments anticoagulants depuis plus d'un an et peut désormais travailler, nager, conduire et cuisiner, autant de tâches auparavant impossibles. Mais elle ne peut toujours pas courir ou porter des objets lourds, et elle souffre d'une fatigue sporadique. En décembre 2021, elle a été frappée par une deuxième poussée de COVID-19 qui l'a gravement affaiblie, mais son état s'est amélioré après l'administration d'une quatrième dose de vaccin à la fin du mois de mars.

Des mystères subsistent. Un nouveau scanner SPECT-CT réalisé trois mois après le début de son traitement n'a révélé aucun changement dans ses poumons, bien que sa fonction pulmonaire se soit améliorée. "Je pensais qu'il me suffirait de prendre des anticoagulants" et que la guérison serait rapide, dit-elle. EspERTI pense que, comme si elle épluchait les couches d'un oignon, elle a démêlé un élément déclencheur de ses symptômes pour en trouver un autre qu'elle n'arrive pas encore à décoder. C'est un nouveau chapitre dans les annales de la longue COVID, un récit que les chercheurs tentent obstinément de modifier[37].

VI- PROTOCOLE DE L'ETUDE.

VI.1 DEFINITION DES OBJECTIFS (PRINCIPAL ET SECONDAIRES) :

Déterminer les séquelles cliniques à long terme du COVID-19 chez les patients vaccinés (covid long) et évaluer leur relation avec l'âge, le sexe, le centre, les pathologies antérieures, la gravité du COVID-19, le nombre de doses et le type de vaccin administré.

VI-1-2 METHODOLOGIE :

Population d'étude :

L'étude a porté sur une cohorte de patients vaccinés contre la COVID-19 et suivis depuis Mars 2020

VI- 1-3 METHODE APPLIQUEE :

VI.1.3.1 METHODES DE TRAVAIL.

VI.1.3.2 SELECTION DES PATIENTS :

En contrôlant l'âge, le sexe, le centre, les pathologies associées, le nombre de doses et le type de vaccins administrés, nous avons évalué les résultats de santé chez les personnes sélectionnées, vaccinées, infectées par le SRAS-CoV-2 et ayant une COVID longue dans cette étude de cohorte rétrospective et longitudinale.

VI. 1.3.2.1 CRITERES D'INCLUSION :

Notre étude, qui a duré trois mois, a inclus tous les patients sélectionnés au niveau des deux centres de vaccination Blida et Tipaza, répondant aux critères d'inclusion quel que soit l'âge, le sexe, le nombre et le type de vaccin anticovid-19 qu'ils avaient déjà reçu, associés ou non à des pathologies autres que la COVID longue.

VI. 1.3.2.2 CRITERES D'EXCLUSION :

- Les patients qui ne souhaitent pas participer à notre étude.
- Les patients n'ont pas laissé leurs coordonnées (numéro de téléphone).
- Les patients qui sont décédés par d'autres causes que la COVID longue.
- Les individus injoignables.

VI.1.3.3 RECUEIL DES DONNEES :

Les patients inclus dans notre étude ont été contactés par téléphone et ont répandu à un questionnaire et ce, durant une période de trois mois, allant du 01/03/2023 au 30/05/2023.

La cohorte a été constituée en 2020, à partir de patients vaccinés au niveau de deux centres de vaccination, à savoir :

- EPSP Les bananiers pour la wilaya de Blida.
- EHS de Tipaza pour la région de Tipaza.

Le rythme des appels allait d'un appel pour ceux qui répondaient immédiatement à près de cinq appels pour ceux qui n'ont pas répondu tout de suite ; tous ceux qui ne répondent pas aux critères d'inclusion étaient négligeables.

VI.1.4 METHODE STATISTIQUE

Excel et spss

Résultat de l'étude

Notre étude, qui a duré trois mois, du 01/03/2023 au 30/05/2023, d'interroger 313 patients choisis, seulement 189 ont répondu. Il a été découvert (74 % des patients contactés) provenaient de Blida et 49 (26 % des patients cc

provenaient de Tipaza, sans exclusion des décès, qui représentaient 5 personnes (2.65 % de notre cohorte).

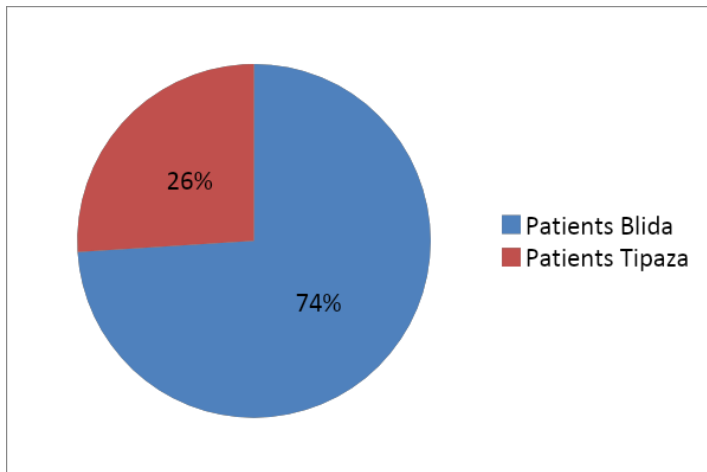


Figure 01: Répartition des patients suivis en fonction du centre.

Les données sur le sexe de ces patients contactés, qui ont fait partie de l'étude de groupe du nombre 184, ont été recueillies et ont révélé que 121 sont des hommes 66 % et 63 sont des femmes 34 %.

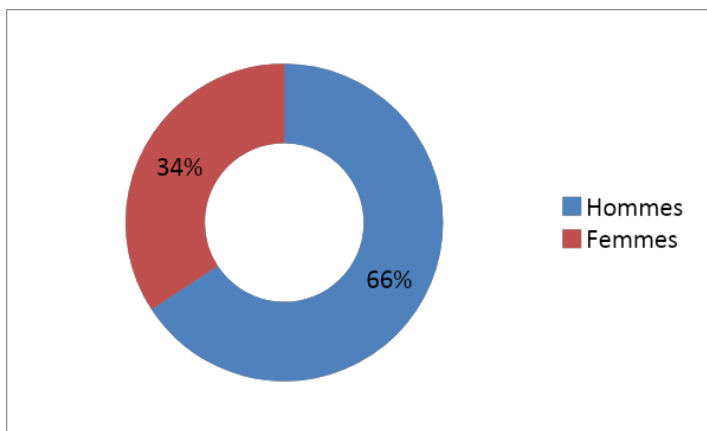


Figure 02: Répartition des patients suivis par sexe.

Nous avons examiné nos données et avons découvert que 137 patients, soit 74 %, avaient plus de 50 ans, tandis que 47 patients, soit 26 %, avaient moins de 50 ans.

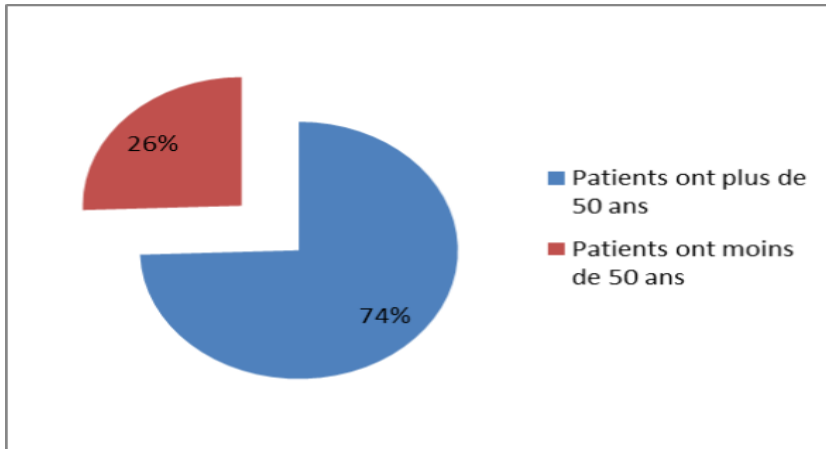


Figure 03: Distribution des patients selon leur âge.

Nous avons découvert que nos membres de la cohorte utilisaient principalement Sinopharm (68 %) et Sputnik (32 %) pour leur première et deuxième dose, respectivement. Pour la troisième dose, il y avait une variété de six types de vaccins, avec Sinopharm(37 %), Sputnik(9 %), Sinovac(15 %), Pfeizer(2 %), Janssen(18 %) et Astra(19 %).

Ceux qui ont voyagé hors du pays ont reçu une quatrième dose.

Selon un voyageur en France, deux doses de vaccin chinois (Sinopharm par exemple) sont considérées comme une dose de vaccin Pfizer.

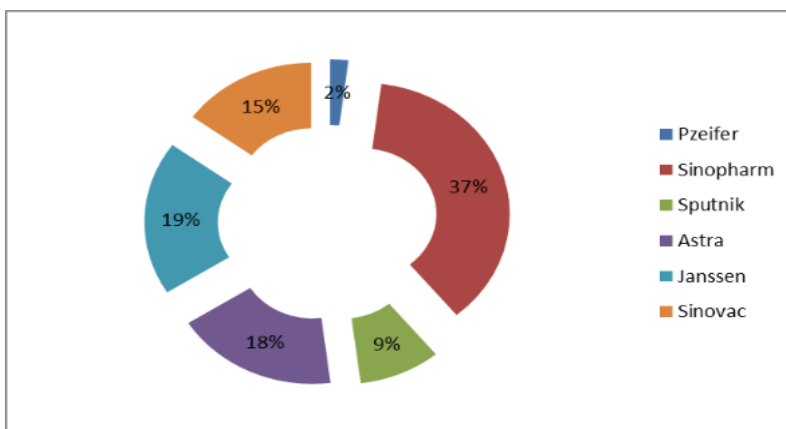


Figure 04: Distribution des patients en fonction du type de troisième dose utilisé.

Le nombre de doses utilisées chez notre population s'étend d'une seule dose à quatre doses. On a découvert que l'utilisation d'une seule dose était de 3 % de fréquence 6, que deux doses étaient de 30 % de fréquence 55, que trois doses étaient de 65 % de fréquence 119, et que quatre doses étaient de 2 % de fréquence 4.

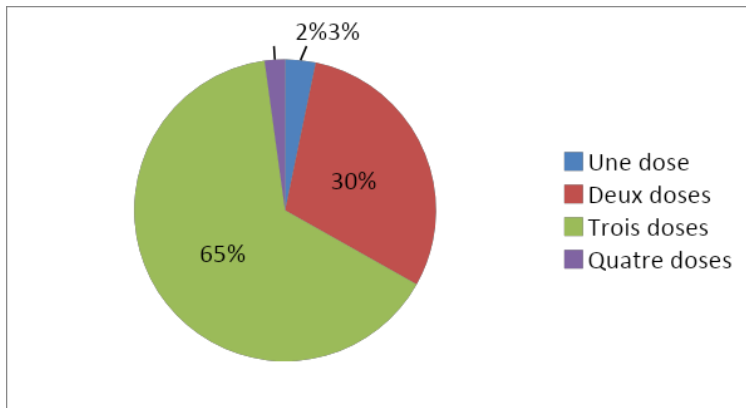


Figure 05: Les patients sont répartis en fonction du nombre de doses utilisées.

En ce qui concerne les pathologies associées, on a découvert que 103 de nos patients (53 %) n'ont pas de pathologies associées et que parmi ceux qui ont des pathologies associées, l'HTA était la plus courante de fréquence 40 (21 %), suivie du diabète de fréquence 27 (14 %), de l'hypothyroïdie et de l'arthrose chacun de fréquence 4, les troubles hématologiques, l'asthme, les troubles cardiologiques et de la thyroïdite chacun de fréquence 3, la sinusite, la rhinite allergique, la prise de poids et le cancer sont chacun de fréquence une.

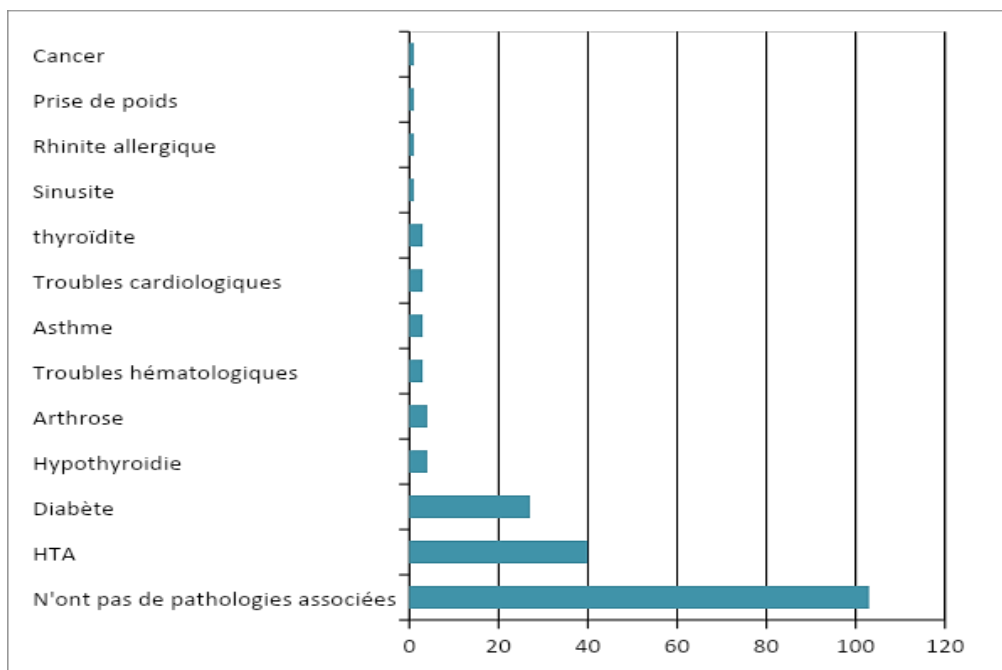


Figure 06: La répartition des patients en fonction des pathologies antérieures.

116 (63%) des 184 membres de la cohorte ont contracté le COVID-19 et 68 (37%) n'en ont pas contracté.

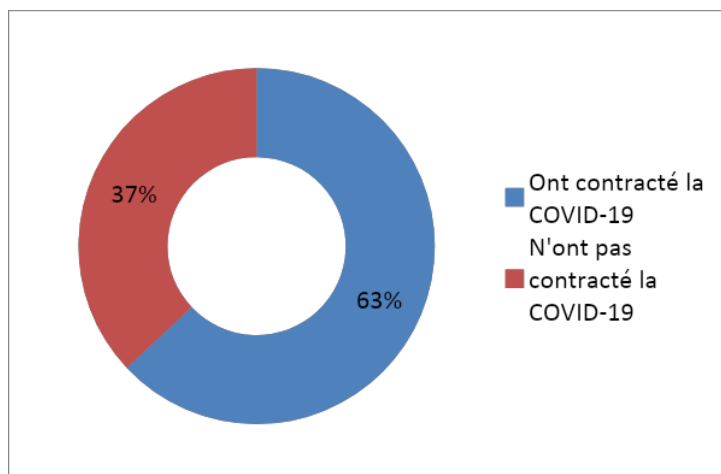


Figure 07: Répartition des patients en fonction de facteur COVID-19.

Parmi ces 116 patients COVID-19, 43 (26 %) ont développé le COVID long et 123 (74 %) n'ont pas.

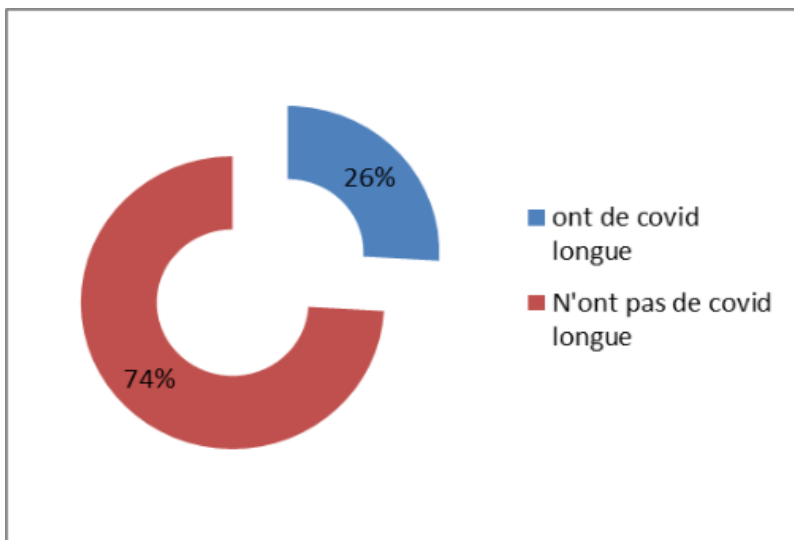


Figure 08: Répartition des patients en fonction du facteur COVID longue.

Selon les données recueillies, 72,1 % des patients atteints de COVID longue de nombre de 31 sont de Blida, 27,9 % des patients de Tipaza de nombre 12, 55,31 % des hommes de nombre de 24 et 44,19 % des femmes de nombre de 19.

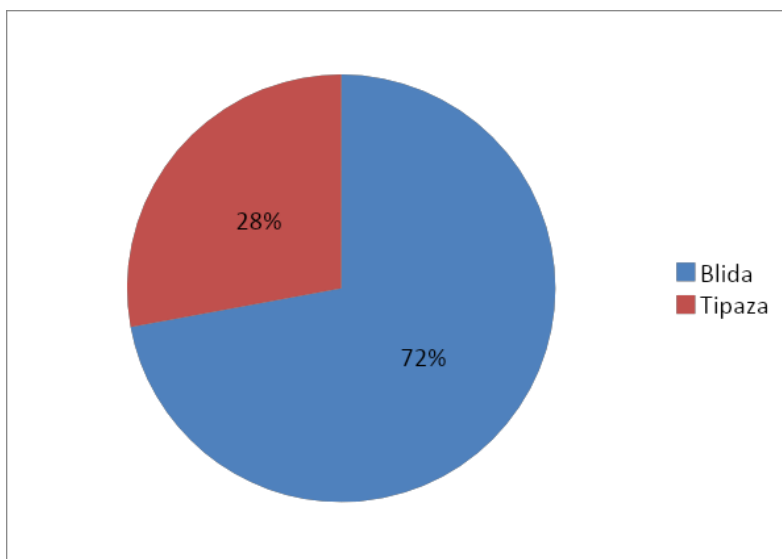


Figure 09: Répartition des patients atteints du COVID longue selon le centre.

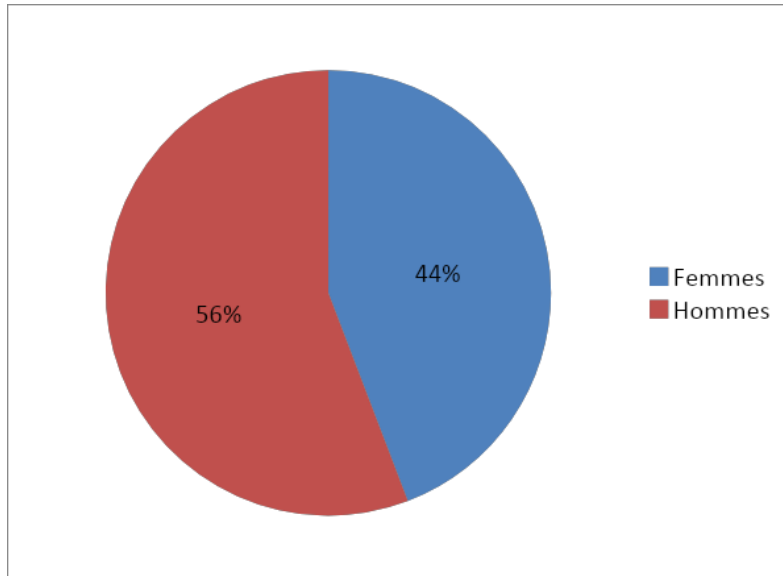


Figure 10: Répartition des patients atteints du COVID longue selon le sexe.

Parmi 23 symptômes persistants identifiés chez nos patients. 77 % des patients diagnostiqués avaient l'asthénie (33 patients) et 23 % n'avaient pas (10 patients). Le deuxième symptôme le plus répandu était l'amnésie chez 26 % des patients diagnostiqués (11 patients) et 74 % des patients n'avaient pas (32 patients).

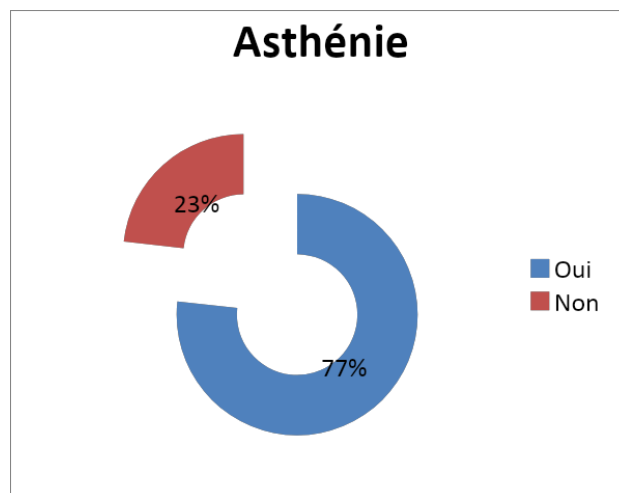


Figure 11: Répartition des patients souffrant d'asthénie.

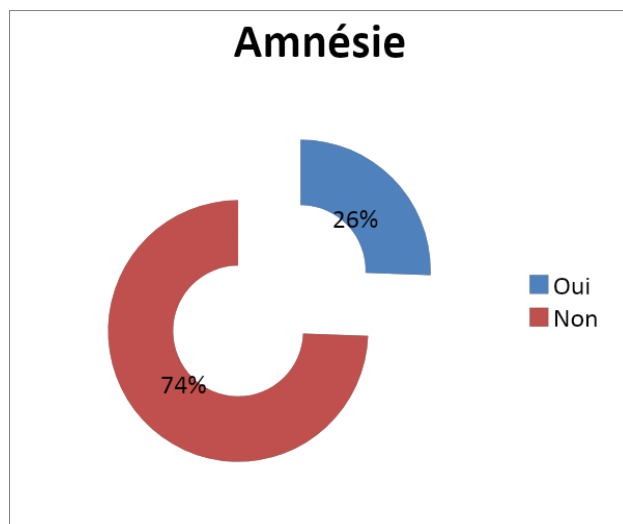


Figure 12: Répartition des patients amnésiques

Tableau croisé les patients ont une asthénie * Les patients ont une amnésie

Effectif

		Les patients ont une amnésie		Total
		Oui	Non	
les patients ont une asthénie	Oui	8	25	33
	Non	3	7	10
Total		11	32	43

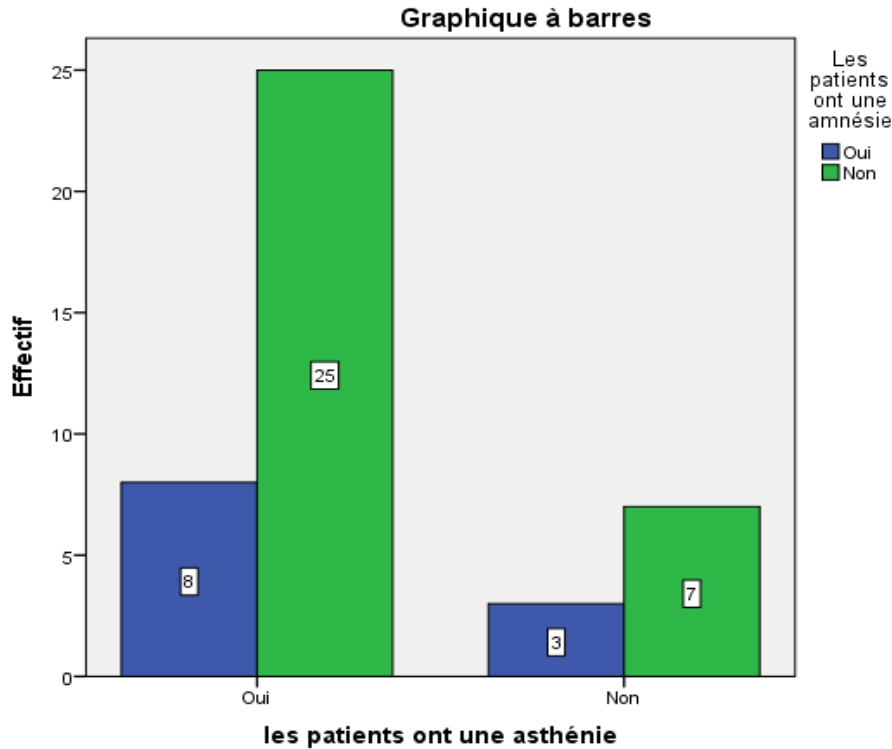


Figure 13: Les patients ont une amnésie*Les patients ont une asthénie

On a classé les 23 symptômes persistants. 21 cas ont été diagnostiqués avec des troubles neuropsychiques, notamment l'amnésie de fréquence 11, les vertiges de fréquence 3, les troubles de concentration de fréquence 1, Parkinson de fréquence 1, nervosité et agitation de fréquence 1, tintement de fréquence 1, les frissons de fréquence 1, l'Alzheimer de fréquence 1 et la dépression de fréquence 1. Quatre cas ont été associés à des problèmes hormonaux : fréquence d'hypothyroïdie 1, fréquence de goitre 1, fréquence d'aménorrhée 1 et fréquence de diabète 1. Trois cas de troubles respiratoires, PBCO de fréquence 2 et toux de fréquence 1, ont été diagnostiqués. La scoliose de fréquence 1 et l'arthrose de fréquence 1 étaient trois cas de troubles osseux. La perte des cheveux de fréquence 1 était un exemple de trouble dermatologique. Il y avait un cas de fragilité rénale de fréquence 1. Les troubles physiques comprenaient 34 cas, y compris une asthénie de fréquence 33, une anémie de fréquence 1 et un amaigrissement de fréquence 1. Une dysphonie de fréquence 1 a été diagnostiquée. Un cas de maladie cardiaque passagère de fréquence 1.

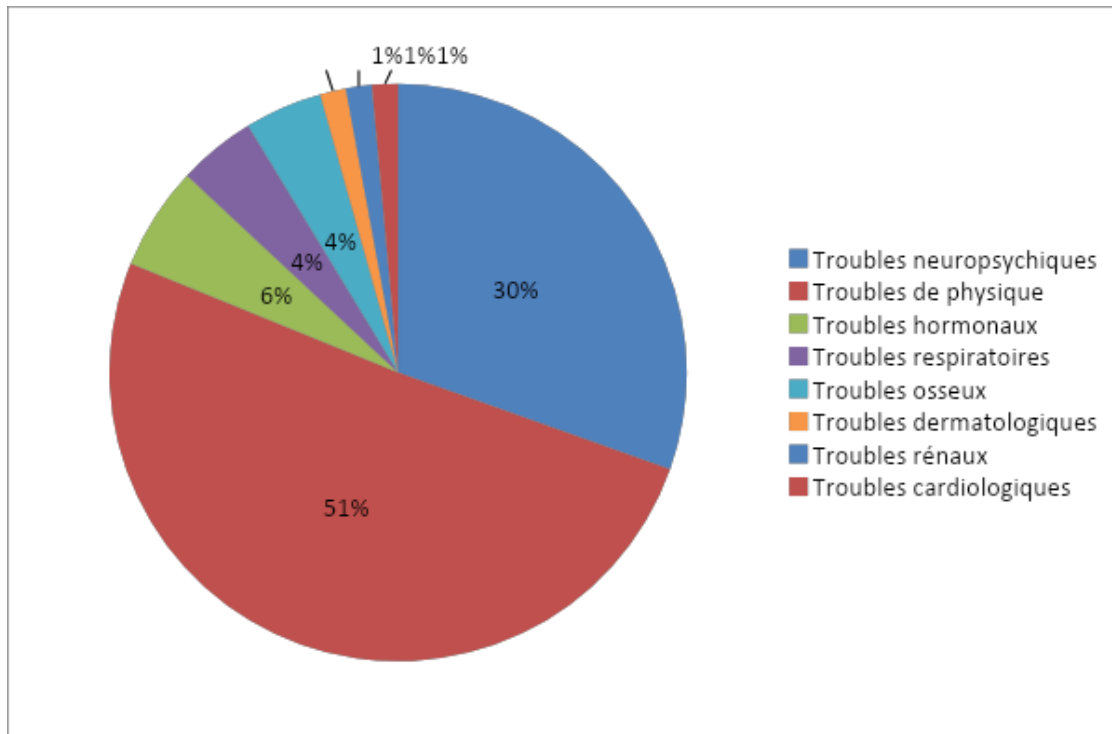


Figure 14: Les différents troubles de COVID longue.

Agés des patients avec COVID longue :

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	[30 _ 40]	5	1,7	11,6	11,6
	[40 _ 50]	2	,7	4,7	16,3
	[50 _ 60]	11	3,8	25,6	41,9
	[60 _ 70]	19	6,5	44,2	86,0
	[70 _ 80]	4	1,4	9,3	95,3
	[80 _ 103]	2	,7	4,7	100,0
	Total	43	14,7	100,0	
Manquant	Système	250	85,3		
Total		293	100,0		

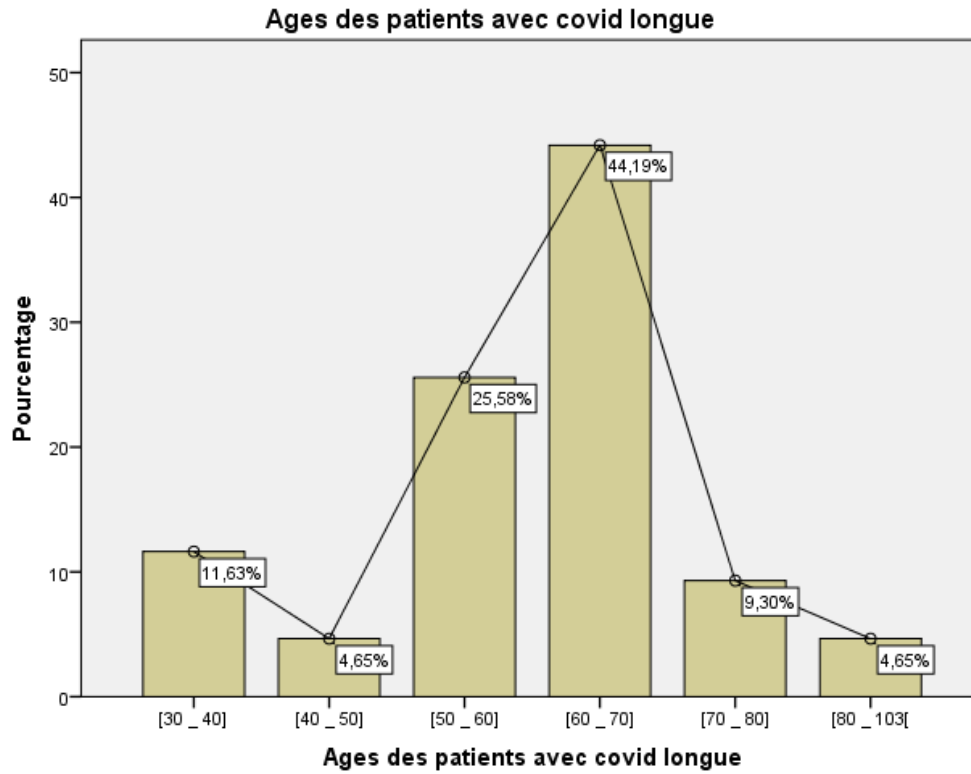


Figure 15 : Ages des patients avec COVID longue.

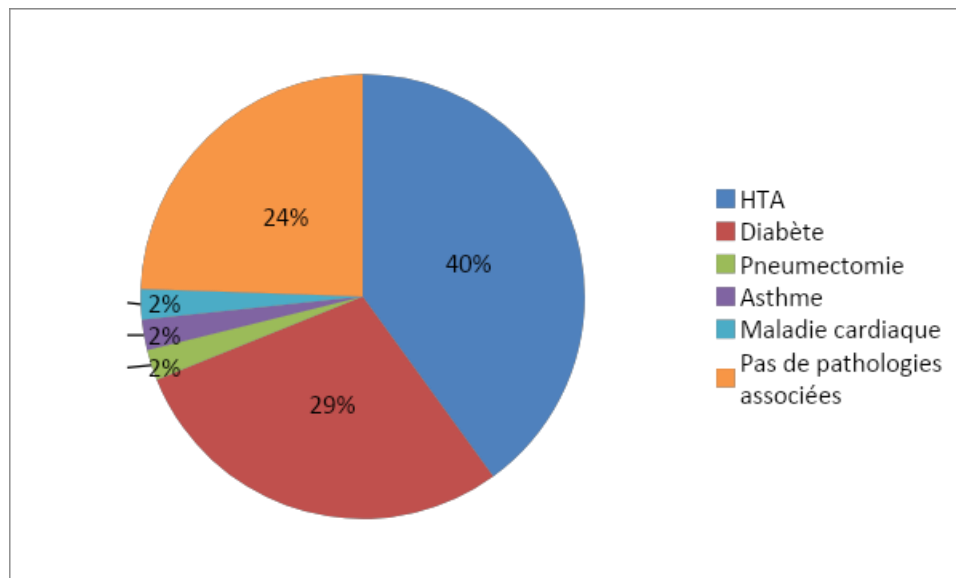


Figure 16: Répartition des patients en facteur de pathologies associées

Le taux d'HTA de 40 % était la pathologie associée la plus élevée à fréquence 18, suivi du diabète de 29 % à fréquence 13, de l'asthme de 2 %, de la pneumectomie de 2 %,

de la maladie cardiaque de 2 % et de la pathologie sans pathologie associée de 25 % à fréquence 11.

Tableau croisé Les patients avec HTA * les patients ont une asthénie

Effectif

		les patients ont une asthénie		Total
		Oui	Non	
Les patients avec HTA	Oui	14	1	15
	Non	19	9	28
Total		33	10	43

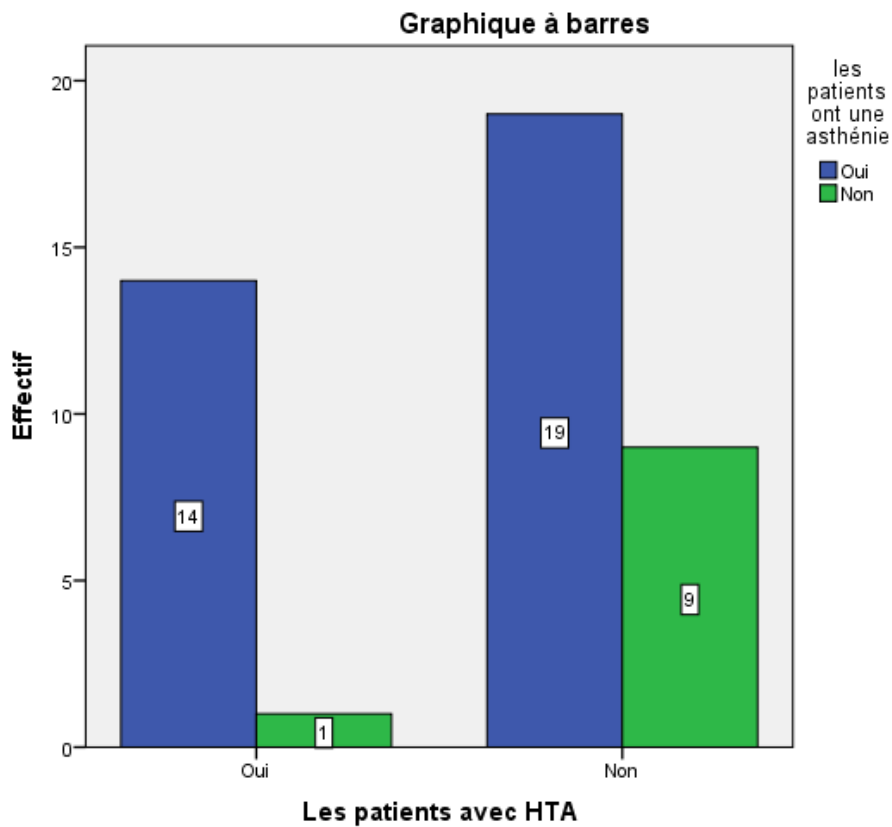


Figure 17: Les patients ont une asthénie*Les patients avec HTA.

Tableau croisé Les patients avec HTA * Les patients ont une amnésie

Effectif

		Les patients ont une amnésie		Total
		Oui	Non	
Les patients avec HTA	Oui	5	10	15
	Non	6	22	28
Total		11	32	43

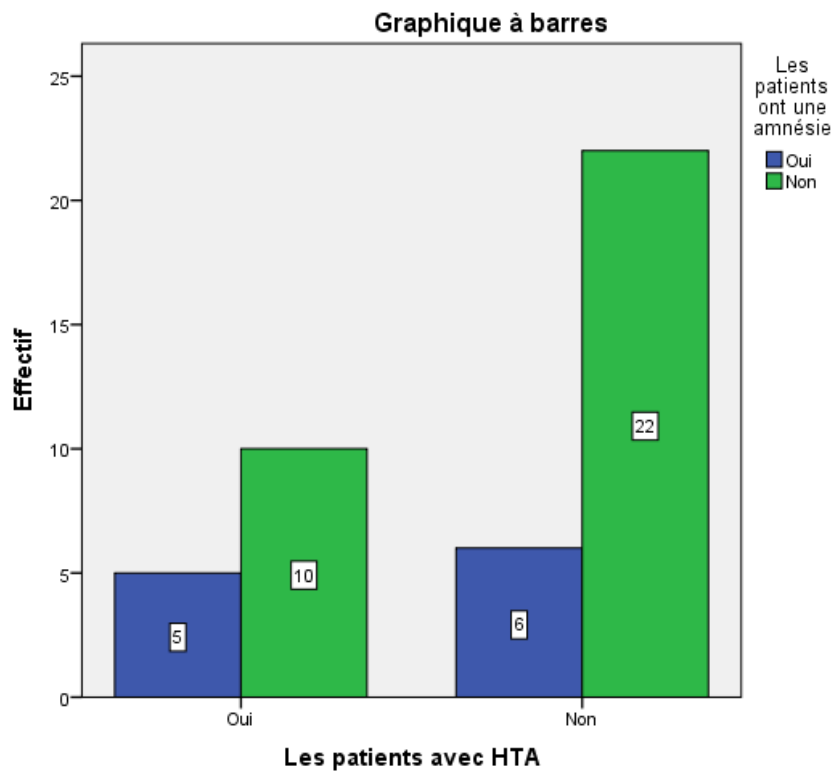


Figure 18 : Les patients ont une amnésie*Les patients avec HTA.

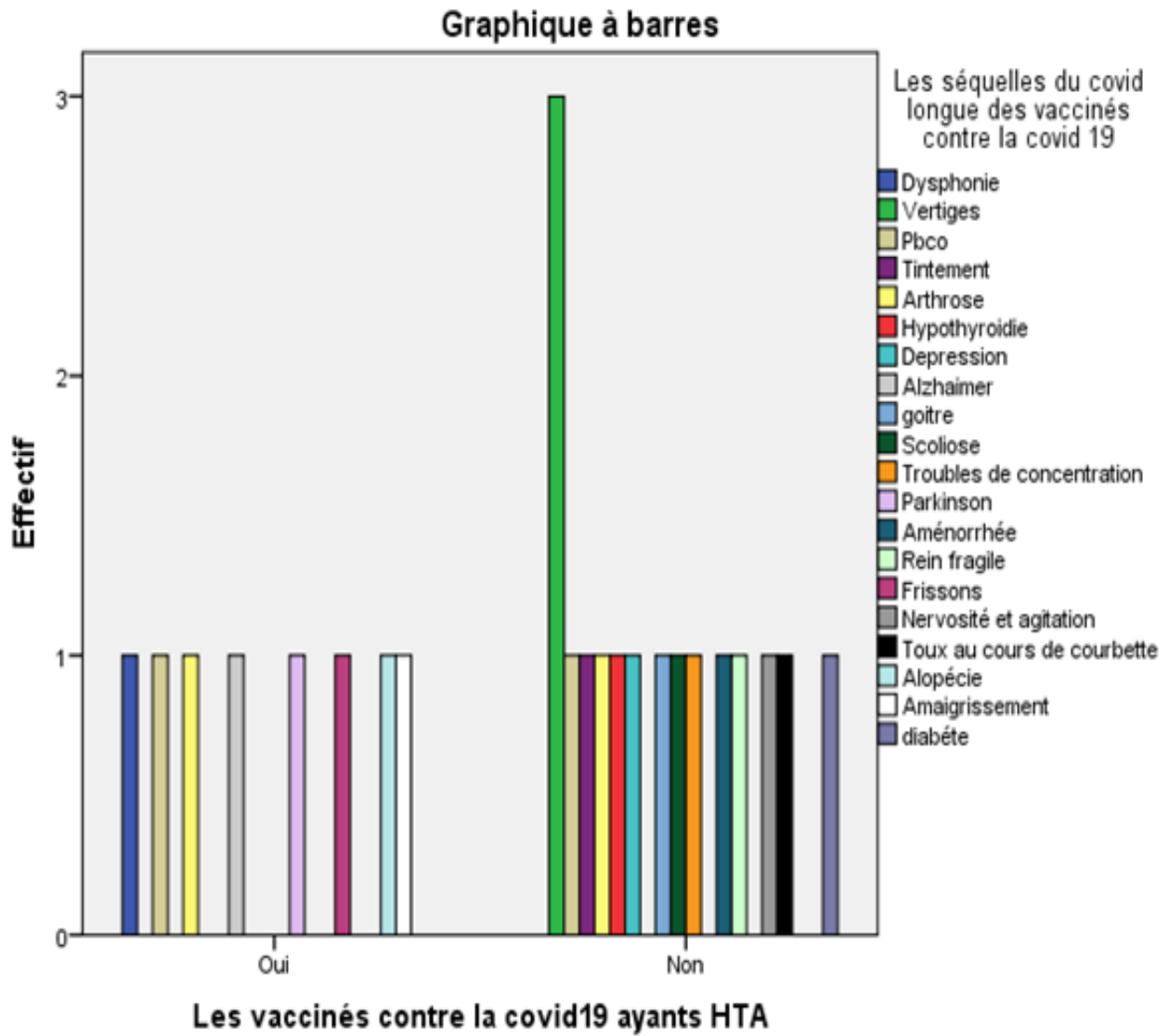


Figure 19 : Les séquelles du COVID longue des patients*Les patients avec HTA

Tableau croisé Les patients avec diabète * les patients ont une asthénie

Effectif

		les patients ont une asthénie		Total
		Oui	Non	
Les patients avec diabète	Oui	11	3	14
	Non	22	7	29
Total		33	10	43

Graphique à barres

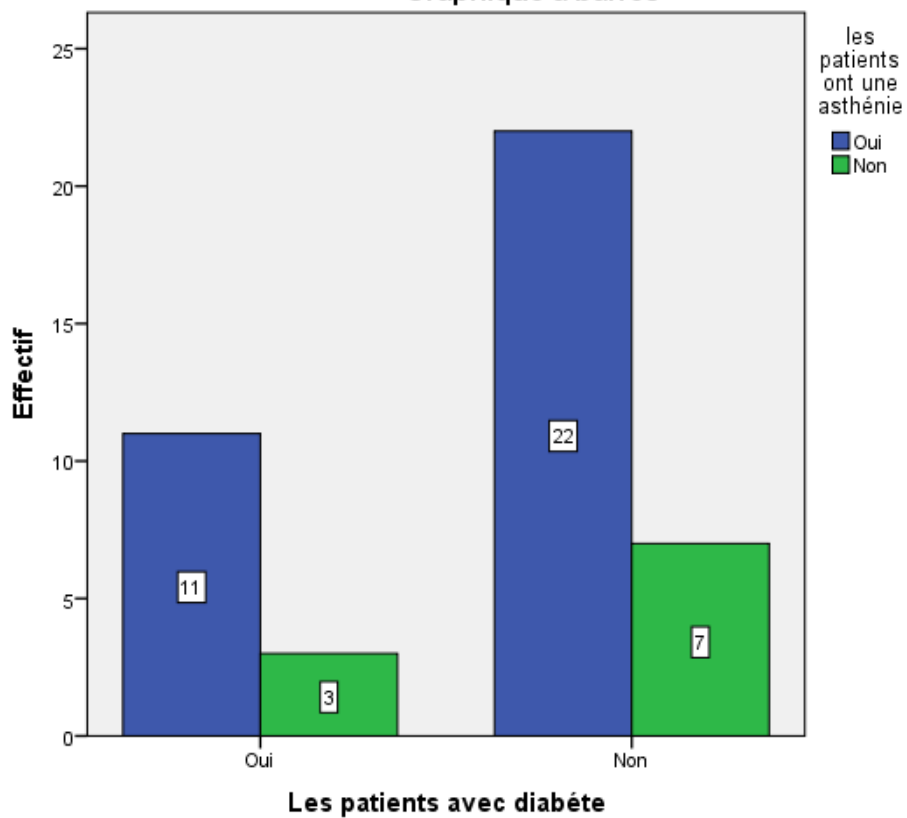


Figure 20: Les patients ont une asthénie*Les patients avec diabète.

Tableau croisé Les patients avec diabète * Les patients ont une amnésie

Effectif

		Les patients ont une amnésie		Total
		Oui	Non	
Les patients avec diabète	Oui	7	7	14
	Non	4	25	29
Total		11	32	43

Graphique à barres

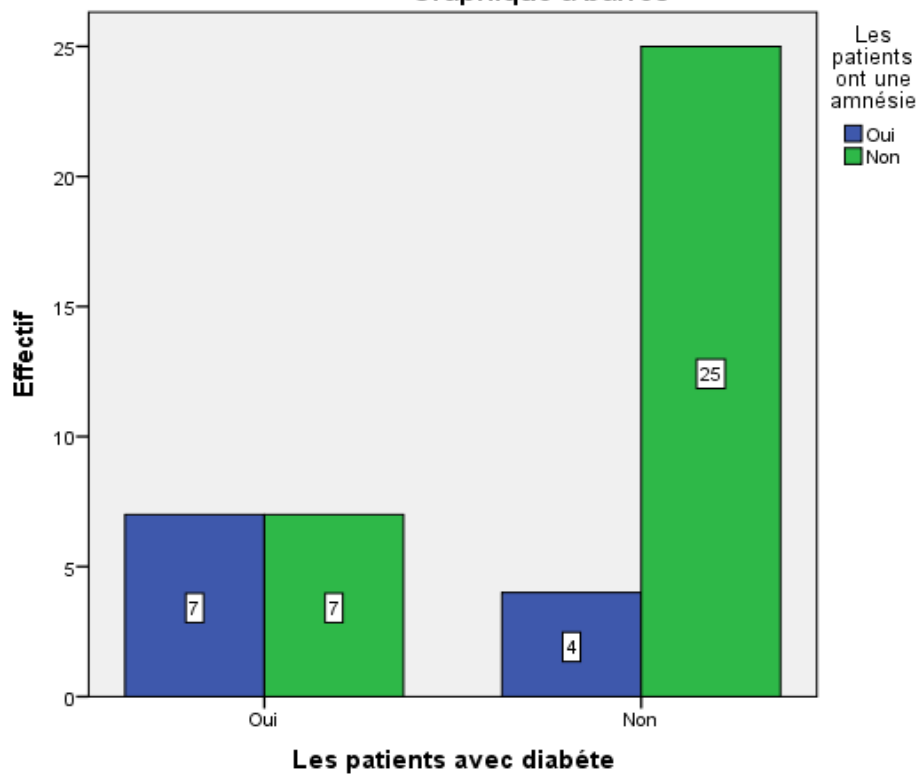


Figure 21: Les patients ont une amnésie*Les patients avec diabète.

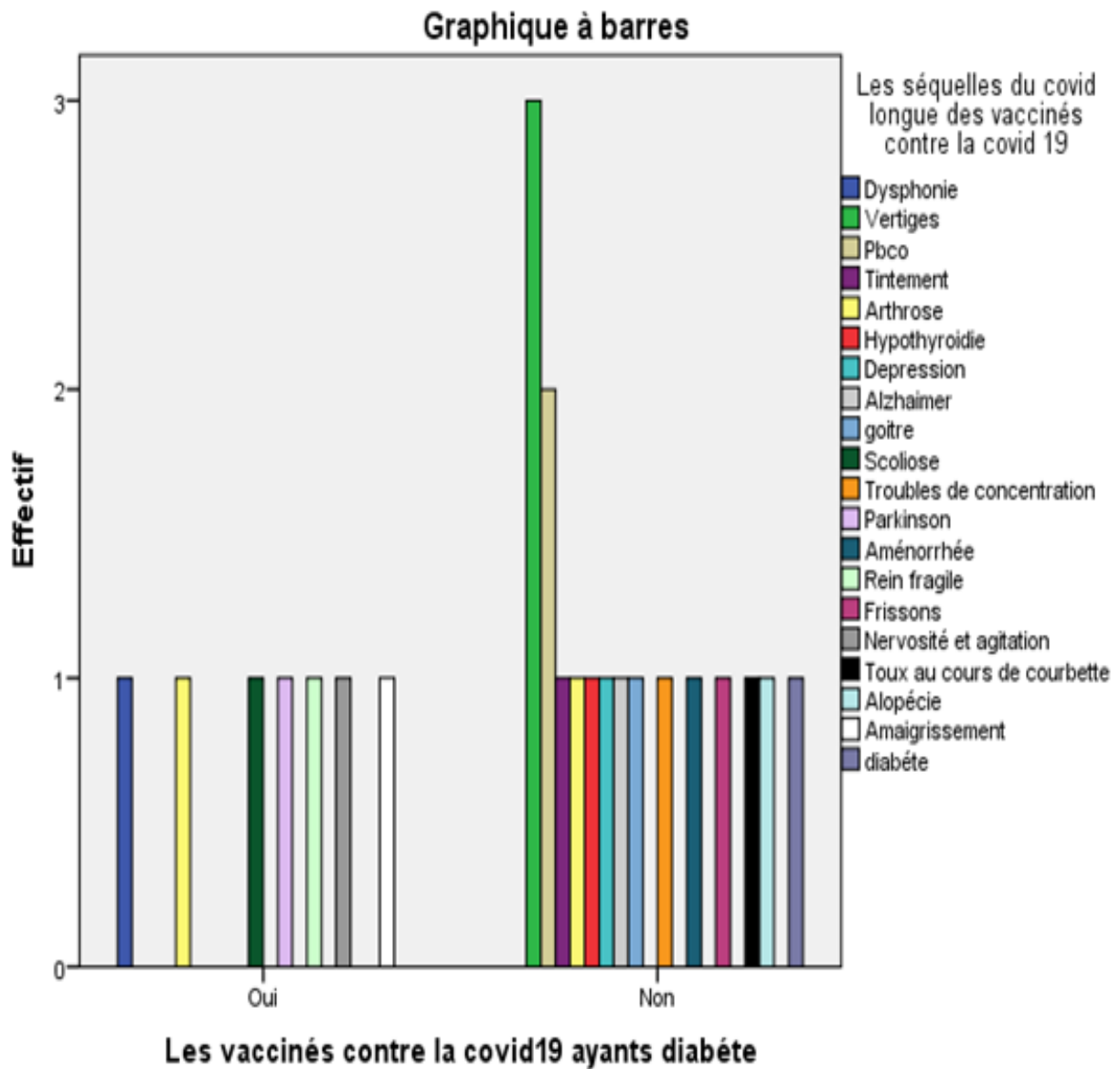


Figure 22 : Les séquelles du COVID longue des patients*Les patients avec diabète.

En comparant les doses que ces patients COVID de longues prises, 62,8 % ont pris trois doses de fréquence 27, 32,6 % ont pris deux doses de fréquence 14 et 4,7 % ont pris une seule dose de fréquence 2.

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Une dose	2	,7	4,7	4,7
	Deux doses	14	4,8	32,6	37,2
	Trois doses	27	9,2	62,8	100,0
	Total	43	14,7	100,0	
Manquant		Système	250	85,3	
Total			293	100,0	

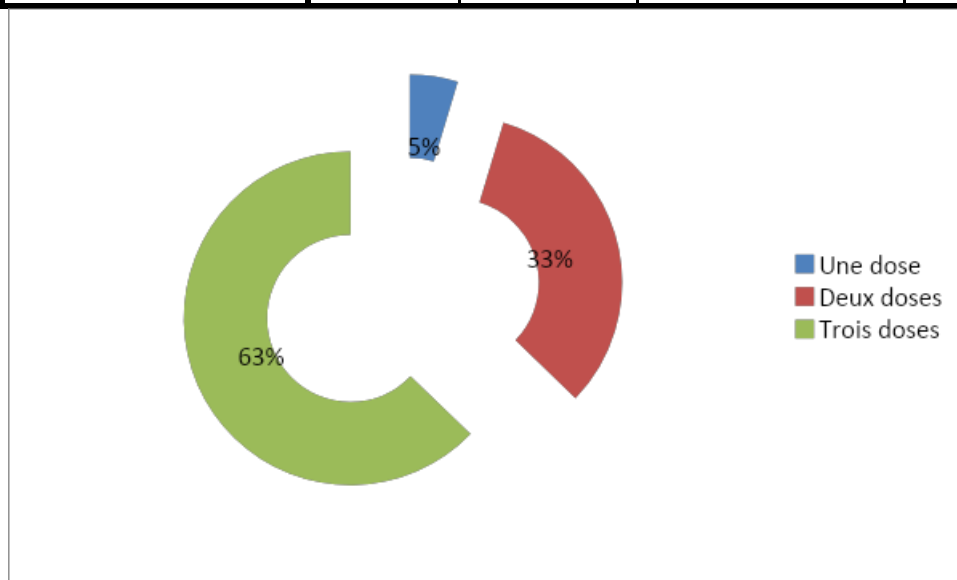


Figure 23: Répartition des patients COVID-19 en fonction du nombre de doses prises.

Le vaccin de Sinopharm a été administré en tant que troisième dose de fréquence 11 à 25,6 % de ces personnes atteintes de COVID longue. 16,3 % des cas de fréquence 7 ont été vaccinés par Janssen. 9.3 % des personnes ont reçu le vaccin Sinovac de fréquence. 4.7 % des patients de fréquence 3 ont été vaccinés par le vaccin Astra. 4.7 % des personnes de fréquence 2 ont reçu un vaccin Sputnik. La troisième dose n'a pas été administrée à 37,2 % des patients de Fréquence 16.

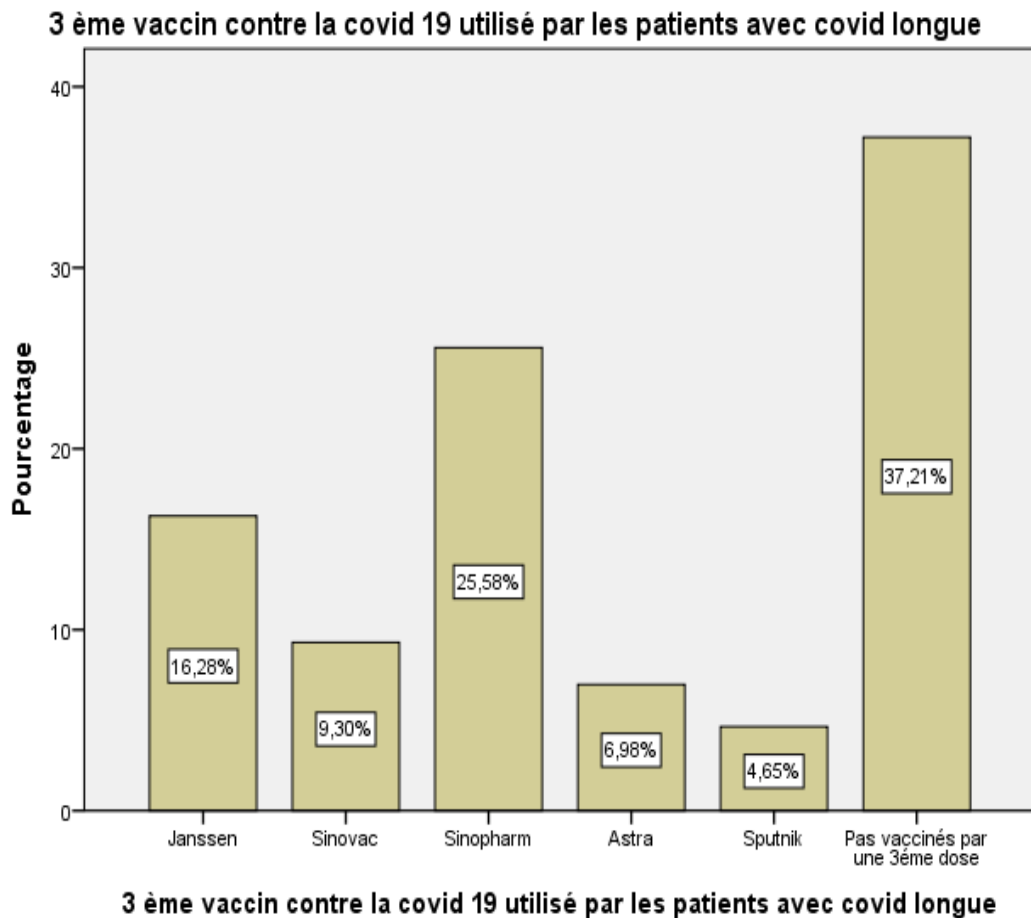


Figure 24 : Répartition des patients atteints de COVID longue en fonction du type de 3^{ème} vaccin antiCOVID-19 utilisé.

19 % des patients COVID-19 étaient hospitalisés à une fréquence de 8 et 81 % n'étaient pas hospitalisés à une fréquence de 35.

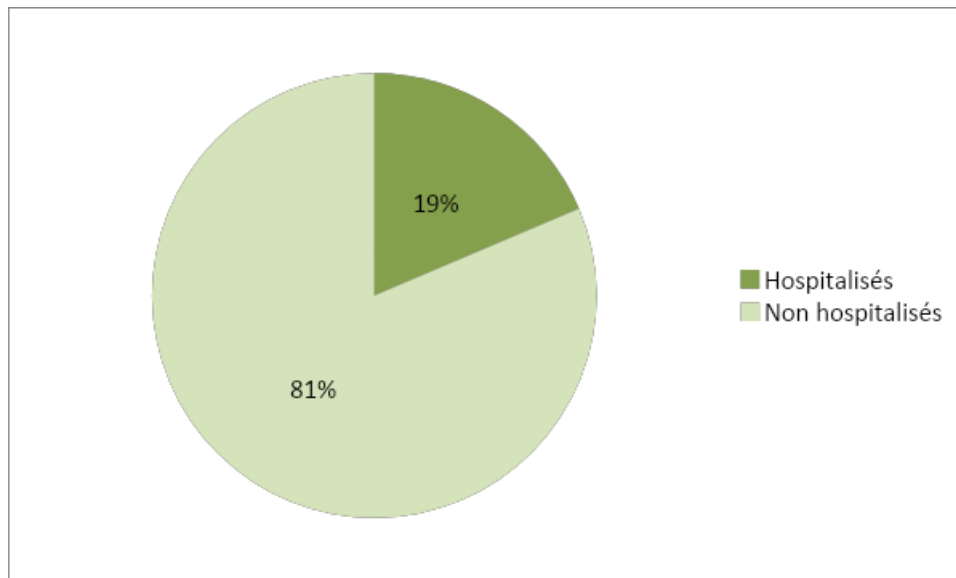


Figure 25: La distribution des patients en fonction de la gravité du COVID-19.

Discussion :

En effectuant une étude prospective et longitudinale au niveau des deux centres de vaccination, EPSP Bananiers Blida et EHS Tagzait Abdelkader Tipaza, nous avons découvert cinq principaux résultats : Nous avons identifié la COVID longue chez notre population et estimé la répartition des patients de COVID longue en fonction de plusieurs facteurs. Les troubles neuropsychiques, les troubles hormonaux, les troubles osseux, les troubles respiratoires et d'autres troubles tels que les troubles rénaux, les troubles dermatologiques, les troubles de la voix et les troubles cardiologiques suivent les troubles physiques.

Les survivants du COVID-19 présentant des symptômes à long terme sont à 26 %, ce qui est un peu plus élevé que les chiffres publiés par l'OMS (10 à 20 %). [38]

Notre sujet d'étude concerne principalement les hommes d'âge compris entre 60 et 70 ans, en contraste avec une étude menée par Nisreen Alwan et ses collègues qui a révélé que les femmes moins de 50 ans étaient plus touchées par la COVID longue. [33]

Selon l'analyse des données, les symptômes persistants sont plus fréquents chez les patients non hospitalisés (81 %), ces données soutiennent d'autres recherches antérieures telles que l'étude de Mohamed-Hussein, A. A. R et ses collègues qui a révélé que des cas de COVID longue ont été signalés chez 157 des 262 patients (59,9 %) et étaient significativement plus fréquents chez les patients non hospitalisés (68,3 %).[39]

Une caractéristique importante de la COVID longue durée sont les troubles physiques (51 %) avec des voies physiopathologiques inconnues pour l'athénie. Les troubles physiques incluent également l'anémie (1,53%), ce qui est confirmé par une étude menée par Gaetano Bergamaschi et ses collègues qui a révélé que la prévalence de l'anémie chez les patients atteints de COVID-19 était de 61 %.[40]

l'amaigrissement (1,53 %), une découverte basée sur une étude menée par Marhami Fahriani et ses collègues qui a révélé que la perte de poids était présente dans 37 cas parmi les 452 survivants de COVID-19 (8,19 %) dans son groupe de cohorte.[41]

En accord avec la littérature, "Les symptômes initiaux les plus fréquents (deux premières semaines de la maladie) étaient l'épuisement (75,9 %) et les symptômes permanents les plus fréquents étaient l'épuisement." L'asthénie (47,94 %) se présente de manière isolée ou associée chez la plupart des patients de notre cohorte. [33]

De plus, la fréquence de l'asthénie a été évaluée par rapport aux principales pathologies antécédentes telles que l'HTA et le diabète, et on a découvert que, contrairement au diabète, la plupart des patients souffrant d'HTA présentaient une asthénie.

Les résultats montrent que les troubles neuropsychiques (30 %), y compris l'amnésie (15 %), impliquent un large groupe de patients chez les deux sexes âgés de 50 à 60 ans, ce qui est en accord avec l'étude de Tamara Fong, MD, PhD, qui affirme :

"Je sais que tous mes patients ont des problèmes similaires", en tant que neurologue travaillant dans le programme de survie COVID du Beth Israel Deaconess Medical Center. Selon eux, il est difficile de rester concentré. Ils sont souvent oublieux et ne peuvent pas se souvenir du mot précis qu'ils veulent utiliser. Les patients qui sont arrivés à notre clinique cognitive font partie des 22 % à 32 % estimés qui se sont rétablis de COVID-19, mais constatent qu'ils ont encore un brouillard cérébral dans le cadre de leur expérience de COVID longue, ou des séquelles post-aiguës de l'infection par le SRAS CoV-2 (PASC), comme l'appellent les experts. [42]

Les vertiges (4,5 %), les troubles de concentration (1,5 %), l'Alzheimer (1,5 %), la nervosité et l'agitation (1,5 %). Selon les résultats d'études similaires, comme celle de Tamara Fung : le brouillard cérébral est généralement temporaire et s'améliore de lui-même. Cependant, nous ne comprenons pas pourquoi le brouillard cérébral survient après la COVID-19 ni combien de temps ces symptômes peuvent durer. Mais nous sommes conscients que cette forme de brouillard cérébral peut avoir un impact sur une variété de domaines de la cognition. [42]

1,5 % de nos patients présentaient des symptômes de Parkinson. En relation avec l'étude de Valentina Leta et ses collègues, qui a révélé que 20 cas ont été rapportés dans la littérature de leur étude avec des symptômes de parkinsonisme d'apparition récente (bradykinésie et/ou rigidité), se manifestant pendant ou peu de temps après un diagnostic de Covid-19.[43]

les frissons (1.5 %), confirmant la littérature de l'étude de Nisreen Alwan et ses collègues reportants que les frissons sont les symptômes initiaux les plus courants (51,1 %).[33]

Selon une étude de Nisreen Alwan et collègues, le COVID-19 peut provoquer des tintements, ce qui est en accord avec les résultats de notre recherche sur le tintement (1.5 %). [33]

Un homme d'âge compris entre 50 et 60 ans a été diagnostiqué avec une dépression (1.5 %), ce qui est en accord avec la littérature de notre étude. Nisreen et

ses collègues ont découvert que 15 % de son groupe de cohorte présentaient une dépression. [33]

Les troubles hormonaux (6 %), y compris l'hypothyroïdie (1.5 %), le goitre (1.5 %), l'aménorrhée (1.5 %) et le diabète (1.5 %), sont majoritairement présents chez les femmes quel que soit leur âge dans notre cohorte, conformément à plusieurs études, telles que l'étude de Vesselina Yanachkova et ses collègues qui ont trouvé comme résultats que parmi les dysfonctionnements thyroïdiens les plus fréquents était l'hypothyroïdie (8.7%)[44].

Le goitre (1.5%) confirme la recherche de Rania Naguib sous le titre « Relations potentielles entre COVID-19 et la glande thyroïde » Rappelant que Plusieurs études ont montré une relation entre l'infection par COVID-19 et la thyroïdite subaiguë (les symptômes comprennent un goitre douloureux, de la fièvre, des palpitations.....etc). L'étiologie et la pathogénie de la SAT n'ont pas été bien caractérisées, mais il est largement admis qu'elle est causée par une infection virale ou une réponse inflammatoire post-virale, en particulier chez les individus génétiquement prédisposés[45].

Une femme d'âge compris entre 30 et 40 ans dans notre population d'étude, a eu l'aménorrhée (1.5 %), s'est plainte de ne pas avoir ses règles pendant trois mois après avoir été infectée par COVID-19. une information qui soutient les affirmations du Dr Linda Fan et Valinda Nwadike dans un article de Medical News Today intitulé Règles irrégulières, caillots et poussées de symptômes, qu'ils ont affirmé :

La majorité des personnes à qui nous avons parlé nous ont dit qu'elles avaient des règles irrégulières, une coagulation inhabituelle de leur sang menstruel ou une aggravation du syndrome prémenstruel (SPM) depuis qu'elles avaient contracté la COVID-19[46].

Notre étude sur un homme qui a développé un diabète (1,5 %) après avoir contracté le COVID-19 démontre une corrélation entre notre recherche et une étude de Yan Xie, MPH et Ziyad Al-Aly, MD. Leurs résultats indiquent qu'au-delà de la phase aiguë du COVID-19, les survivants courent un risque accru de développer un diabète

incident et d'utiliser des antihyperglycémiantes ; par conséquent, le diabète devrait donc être considéré comme un élément multifacette du COVID long[47].

Les troubles respiratoires (4 %) observés chez notre cohorte étaient exclusivement chez les hommes, y compris le PBCO(2,7 %) trouvé chez les tabagistes et la toux (1,3 %). Cette étude est en accord avec la littérature qui montre que Les symptômes initiaux les plus fréquents de la COVID longue sont l'essoufflement (61,7 %) et la toux (58,5 %) [33].

Nous avons découvert que les troubles osseux (4%), y compris la scoliose (1.5%) et l'arthrose (2.5%), ont plus touché les patients de la tranche d'âge entre 50 et 60 et qui avaient le diabète comme pathologie antécédente. Notre recherche concorde avec une étude de Sameer Naranje et ses collègues qui a révélé que le taux global de manifestations orthopédiques était de 27,1% avec une fréquence plus élevée chez les patients diabétiques et obèses[48].

Un membre de la cohorte a présenté des troubles de la voix, y compris la dysphonie (1.5 %), conformément aux résultats de la littérature qui ont révélé que 18 % des patients avaient ce problème [33].

Une femme de notre population d'étude a été diagnostiquée avec des troubles dermatologiques, y compris la chute des cheveux (1.5 %). Ces résultats corroborent les résultats de certaines études publiées dans le New York Times qui indiquent que 22 % des patients COVID-19 hospitalisés ont connu une perte de cheveux temporaire.[49]

Ils ont tous été de petit pourcentage concernés, y compris les troubles rénaux tels que la fragilité rénale (1.5 %) et les troubles cardiaques tels que l'IDM (1.5 %) trouvés chez notre population. Autant que la recherche de Mariann Gyöngyösi et ses collègues trouvent que plusieurs études ont fait état de manifestations cardiaques chez les patients atteints de COVID long, bien que leur prévalence varie en fonction de la population étudiée et de la méthodologie avec laquelle les données ont été recueillies. [50]

En ce qui concerne les troubles rénaux, une étude menée par Amir Hossein Lotfi et ses collègues sur un patient hospitalisé ayant le diabète comme pathologie antécédente et ayant contracté le COVID-19 suggère que l'implication du COVID-19 accélère les troubles rénaux. Nos résultats confirment leur conclusion. [51]

Il existe de nombreux patients qui rapportent avoir contracté le COVID-19 après avoir reçu les trois doses de vaccins et que leur guérison n'a duré que dix jours ou moins. Ces résultats soutiennent l'étude de Vanshika Rustagi et ses collègues qui concluent que la vaccination est nécessaire pour réduire le risque de décès et le taux d'infection, et qu'il est nécessaire de créer davantage de centres de vaccination pour que les gens se fassent vacciner. [52]

Outre la cohorte, quelques membres de notre étude ont déclaré que leurs familles avaient presque les mêmes symptômes, ce qui est en accord avec l'étude d'Anneke Haddad et ses collègues qui a découvert que les symptômes prolongés avaient tendance à se regrouper au sein des familles, ce qui suggère que des interventions au niveau familial pour le COVID long pourraient être utiles[53].

VII LIMITE D'ETUDE :

Les similitudes entre notre étude et d'autres études différentes découlent du fait que nous cherchons le même objectif : estimer les effets du COVID à long terme. Les différences peuvent être expliquées par le fait que la généralisabilité des résultats est limitée par un petit groupe de personnes que nous avons suivi par rapport à d'autres études, que la méthode de diagnostic téléphonique n'est pas assez clarifiante de la situation de la malade, mais beaucoup de nos patients semblaient bien informés de leur situation, même si le concept de COVID longue était nouveau pour eux, que l'absence de bilans biologiques, que la capacité de prendre soin et de prendre soin varie d'un pays à l'autre, ont également contribué à une population de sexe et d'âge décalés et déjà orientés avant d'effectuer des observations des séquelles de COVID longue en fonction de ces deux facteurs. De plus, les méthodes analytiques utilisées par Excel et SPSS 23 sont bonnes mais pas les meilleures .

VIII Recommandations et perspectives :

Sur la base des résultats de notre étude, il est recommandé de mener des recherches similaires sur des populations plus importantes de personnes d'une plus large tranche d'âge et de multicentres, en offrant de meilleures méthodes de diagnostic et de surveillance plus longues, et en finançant davantage de communautés de praticiens de la santé pour garder un œil sur ce problème grave qui n'est pas encore aussi bien connu en Algérie qu'il devrait l'être. Nous sommes sûrs que ce type d'études nous amènera à en savoir plus que ce que nous voulons savoir.

VIII CONCLUSION :

La COVID longue est une maladie multisystémique qui affecte plusieurs systèmes organiques, y compris la fatigue chronique, l'amnésie, les problèmes neuropsychiatriques, les problèmes hormonaux, les problèmes respiratoires, les problèmes osseux, etc., ainsi que les anomalies vasculaires et de coagulation. Des millions de personnes dans le monde ont déjà été affaiblies par cela, et ce nombre continue d'augmenter. Selon plus de deux ans de recherche sur le COVID long, une proportion importante de personnes atteintes du COVID long pourrait être handicapée à vie si aucune mesure n'est prise. Actuellement, il y a peu de possibilités de diagnostic et de traitement. De nombreux essais cliniques sont nécessaires d'urgence pour tester rigoureusement les traitements qui s'attaquent aux mécanismes biologiques sous-jacents supposés, tels que la persistance virale, la neuroinflammation, la coagulation sanguine excessive et l'auto-immunité.

REFERENCE :

- [1] « coronavirus-sars-cov-et-mers-cov » Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
- [2] « pense-bete-c-est-quoi-zoonoses-%F0%9F%A6%87%F0%9F%A6%A0 ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pense-bete-c-est-quoi-zoonoses-%F0%9F%A6%87%F0%9F%A6%A0/>
- [3] « vue-nez-c-est-quoi-anosmie ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/vue-nez-c-est-quoi-anosmie/>
- [4] « covid-19-engelures-dommages-collateraux-immunite-performante ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-engelures-dommages-collateraux-immunite-performante/>
- [5] « fulltext ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31142-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext)
- [6] « therapies-a-arn ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapies-a-arn/>
- [7] « variants-sars-cov-2-definITIONS-classifications-mesures-sante-publique-nationales.html ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/tests-diagnostic-declaration-cas/variants-sars-cov-2-definITIONS-classifications-mesures-sante-publique-nationales.html>
- [8] « item ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item>
- [9] « vaccines-and-immunization ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization>
- [10] « P20113325.pdf ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://aurora.unilim.fr/theses/nxfile/default/642f69f6-ff8b-460e-b79a-4b27cb3f456a/blobholder:0/P20113325.pdf>
- [11] « PMC7270526 ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270526/>
- [12] « Dossier-presse%20-vaccins.pdf ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/Dossier-presse%20-vaccins.pdf>
- [13] « was_ist_eine_mrna_und_welche_funktion_hat_sie_ ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://sciencesnaturelles.ch/covid19-vaccination-explained/mrna_vaccines/was_ist_eine_mrna_und_welche_funktion_hat_sie_
- [14] « wie_funktioniert_ein_mrna_impfstoff_ ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://sciencesnaturelles.ch/covid19-vaccination-explained/mrna_vaccines/wie_funktioniert_ein_mrna_impfstoff_
- [15] « covid19-vaccination-explained ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sciencesnaturelles.ch/covid19-vaccination-explained>
- [16] « 658-comirnaty-pfizer-biontech ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/658-comirnaty-pfizer-biontech>

- [17] « 650-vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- [18] « 656-spikevax-0-2-mg-ml-moderna ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/656-spikevax-0-2-mg-ml-moderna>
- [19] « 666-covid-19-vaccine-janssen ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/666-covid-19-vaccine-janssen>
- [20] « 670-sputnik-v ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/670-sputnik-v>
- [21] « 657-sinopharm-wuhan-covid-19-vaccine ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/657-sinopharm-wuhan-covid-19-vaccine>
- [22] « 2697769-vaccin-chinois-covid-nom-coronavac-sinopharm-sinovac-principe-efficacite-effets-secondaires-france ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2697769-vaccin-chinois-covid-nom-coronavac-sinopharm-sinovac-principe-efficacite-effets-secondaires-france/>
- [23] « 657-sinopharm-wuhan-covid-19-vaccine ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/657-sinopharm-wuhan-covid-19-vaccine>
- [24] « the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
- [25] « 657-sinopharm-wuhan-covid-19-vaccine ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/657-sinopharm-wuhan-covid-19-vaccine>
- [26] « afrique ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bbc.com/afrique>
- [27] « covid-19-vaccines-safety-update-8-december-2022_en.pdf ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-8-december-2022_en.pdf
- [28] « sommaire.html ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/sommaire.html>
- [29] « vaccins-covid-19-environ-4-000-declarations-d-effets-secondaires-en-limousin_13956157 ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lepopulaire.fr/limoges-87000/actualites/vaccins-covid-19-environ-4-000-declarations-d-effets-secondaires-en-limousin_13956157/
- [30] « S0398762022008240 ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762022008240?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=7df9d6443be82818
- [31] « afrique ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bbc.com/afrique>

- [32] « fulltext ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00703-9/fulltext?ref=datadista](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00703-9/fulltext?ref=datadista)
- [33] « article ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0264331>
- [34] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674923001768>
- [35] « NEJMoa2015432 ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>
- [36] <https://journals.aai.org/jimmunol/article/205/2/307/110131>
- [37] <https://www.science.org/content/article/what-causes-long-covid-three-leading-theories>
- [38] <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- [39] <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2021/00000025/00000009/art00011>
- [40] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7790728/>
- [41] <https://narraj.org/main/article/view/36>
- [42] <https://www.health.harvard.edu/blog/brain-fog-memory-and-attention-after-covid-19-202203172707>
- [43] « PMC9357514 ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9357514/>
- [44] <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2023.2170829>
- [45] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8894980/>
- [46] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/long-covid-and-periods-the-unspoken-impact-on-female-well-being>
- [47] [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(22\)00044-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(22)00044-4/fulltext)
- [48] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8853859/>
- [49] <https://www.nytimes.com/2022/09/30/well/live/hair-loss-covid.html>
- [50] <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/119/2/336/6649450>
- [51] <https://www.pnrjournal.com/index.php/home/article/view/704>
- [52] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8877421/>
- [53] https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4048831