N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DR YAHIA FARES - MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présentée pour l'obtention du diplôme de Master académique

En : Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : ***Immunologie et maladies infectieuses***

Par :

Melle **BOUSSAHOUA Roufaida**

Melle **CHELABI ilham**

Thème :

Développement des fonctions immunitaires après vaccinations antiviraux (cas de COVID-19).

Devant le jury composé de :

Mr **LICIR M.**	MAA	A l'U.Y.F.M	Président.
Mr **CHAMI B.**	MAA	A l'U.Y.F.M	Promoteur
M **KHAMES Y.**	MAA	A l'U.Y.F.M	Examinateur.
M **KAABOUB L**	MAA	A l'U.Y.F.M	Examinateur.

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements :

Tout d'abord je tiens à remercier **ALLAH** le tout-puissant de m'avoir
donné le courage Et La Volonté et la force pour accomplir ce modeste travail

Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Je tiens à remercier mes parents qui m'ont accompagné à chaque étape de mon parcours et m'ont donné tout le courage d'atteindre ce moment

je tiens à remercier mon promoteur **Dr CHAMI.B** de m'avoir proposée ce sujet, de m'avoir guidée, Soutenue et encouragée, pour ces
précieux conseils et soutien tout au long de mon travail.

Nous saisirons cette occasion pour exprimer notre profonde gratitude à
l'ensemble
Des enseignants de département S.N.V de l'Université de Dr yahia farés, Médéa.

Mes remerciements s'adressent à tous ceux qui ont participé
De près ou de loin
à la réalisation de ce modeste mémoire.

Dédicace :

Je remercie Dieu de m'avoir donné le courage et la force pour arriver la où j'en suis désormais, et de m'avoir donné la chance d'avoir une si merveilleuse famille, et aussi de m'avoir offert des ami(e)s en or C'est avec une très grande émotion ,que je dédier ce modeste travail :

A mes très chères parents «aissa et saadia », source de mon existence ,qui m'ont accompagné durant tout mon parcoures, je leurs dit merci pour votre soutien, que dieu les protège .

A ma chère frère mohamed , nourdin, houssyne , ali

A ma sœur : samia , aicha ,kalthoume

A tout la famille chelabi

A ma très chère amis et binômes roufaida et tout sa famille

Et enfin à toute ma promotion 2021| 2022 de master 2 spécialité immunologie et maladie infectieuse.

ILHAM

Dédicace :

Grâce â Allah, le tout puissant, le très miséricordieux, qui sans lui rien n'est possible. Je dédie ce travaille :

A mes chers parents ma mère et mon père pour leur patience, leur amour , leur soutien et leurs encouragements. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, mon amoure éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bienêtre. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. C'est à vous que je dois cette réussite et je suis fière de vous l'offrir;

Que ce modeste travail soit l'exaucement de l'un de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, encouragement et motivation.

A Mes chers sœurs : AYA , TAKWA , ARWA

A Ma Grande Famille ««boussahoua et hasssnawi»»

A Ma joli chers amis: ilham

ROUFAIDA

Résumé :

Les vaccins contiennent des parties inactivées d'un organisme spécifique, (un antigène), qui permet de générer une réponse immunitaire dans le corps pour stimuler et activer les cellules B afin de produire des anticorps pour combattre les antigènes et stimuler les cellules T, les vaccins peut être obtenue soit en tuant le virus , soit en atténuant son pouvoir infectieux .Il s'agit ,dans ce dernier cas, d'un vaccin vivant comme le BCG ,les vaccins contre la rubéole , la fièvre jaune etc. , Le système immunitaire humaine peut réagir a défirent manière avec ces virus tuant ou atténuant et Dans notre étude, nous cherchons à savoir les aspects physiologiques et immunitaires suit a une vaccination contre le covid 19.

Mots clés : vaccin ; réponse immunitaire ; anticorps ; antigènes ; covid 19.

Summary:

Vaccines contain inactivated parts of a specific organism (antigen), which helps generate an immune response in the body to stimulate and activate B cells to produce antibodies to fight antigens and activate T cells. Vaccines can be obtained either by killing the virus or by reducing infection. In the latter case, it is a live vaccine such as BCG, vaccinations against rubella, yellow fever, etc. The human immune system can react in different ways to these lethal or attenuated viruses, and in our study, the quest to learn the physiological and immunological aspects after vaccination against COVID-19.

Key words: Vaccine; immune response ; antibodies; antigens; COVID-19.

ملخص:

تحتوي اللقاحات على أجزاء معطلة من كائن حي معين (مستضد) ، مما يساعد على توليد استجابة مناعية في الجسم لتحفيز الخلايا البائية وتنشيطها لإنتاج أجسام مضادة لمحاربة المستضدات وتنشيط الخلايا التائية ، ويمكن الحصول على اللقاحات إما بقتل الفيروس أو عن طريق الحد من العدوى. في الحالة الأخيرة ، يكون لقاحًا حيًا مثل BCG ، ولقاحات ضد الحصبة الألمانية ، والحمى الصفراء ، وما إلى ذلك. يمكن لنظام المناعة البشري أن يتفاعل بطرق مختلفة مع هذه الفيروسات القاتلة أو المخففة ، وفي دراستنا ، السعي لمعرفة الجوانب الفسيولوجية والمناعة بعد التطعيم ضد كوفيد 19.

الكلمات المفتاحية : استجابة مناعية , جسم مضاد , المستضد

Liste des figures

Partie	Page
Figure .01 : la structure du virus «COV»	4
Figure .02 : la structure du génome du SARS-COV_2	5
Figure .03 : Action biologique du génome du SARS-COV-2	36
Figure .04 : le vaccin Pfizer	44
Figure .05 : le vaccin moderna	47
Figure .06 : le vaccin Astrazeneca	50
Figure .07 : le vaccin janssen	53

LISTE DES TABLEAUX

Partie	Page
Tableau.01: la varient préoccupant “varient of concern” VOC	08
Tableau.02: les différents types des vaccins	20
Tableau.03: les différentes formes commerciales des vaccins anti –covid	22
Tableau.04: sont énumère les EIV retenus comme avérés pour les vaccins ARNm contre le Covid-19	39
Tableau.05: les effets indésirables du vaccin comirnaty de pfizer⁄bioNTech-Novembre 2021	46
Tableau.06: les effets indésirables du vaccin Moderna –Novembre 2021	49
Tableau.07: Les effets indésirables du vaccin Vaxzevria d ASTRAzeneca – Décembre 2021	52
Tableau.08: les effets indésirables du vaccin janssen – Décembre 2021	55

Liste des abréviations

ARN : l'acide ribonucléique

ARNm: acide ribonucléique messager

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ACE2 : (pour Angiotensine Couverting Enzyme 2

AVC : les accidents vasculaires cérébral

AINS : inflammatoires non stéroïdiens

ATIH : l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

CDC: centres for disease control and prevention

CRPV : Un comité de suivi hebdomadaire puis bimensuel regroupant l'ensemble des centres régionaux de pharmacovigilance

COV 19 : corona virus 2019

EIQ : Ecart interquartille

EIV : effets indésirables vaccinaux

EUL : Le protocole d'autorisation d'utilisation en situation d'urgence

EMA : l'Agence européenne du médicament

GACVS : Le comité consultatif mondial de la sécurité des vaccins

HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine

IgA : Immunoglobulin A (***IgA***) an antibody

IC : Intervalle de confiance.

MRS : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient.

NL : nanoparticules lipidiques

OMS : organisation mondiale de la santé .

Protéine S : Spike

Protéine SM : pour small membrane)

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PEG : polyéthylène-glycol

PCR : Polymerase Chain Reaction ou Réaction en Chaîne par Polymérase

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SARS : acronyme anglais pour Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère,

SAGE : le groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination

SGB : Le syndrome de Guillain-Barré

SNDS : Système National des Données de Santé

SI-DEP : tests de dépistage du SARS-CoV-2

TLR : Les récepteurs de type Toll (en anglais Toll-like receptors, TLR)

TRIS : trisaminométhane

VOC : variant préoccupant variant of concern

VOI : Variant à suivre variant of interest

VUM : Variant en cour d'évolution variant Under monitoring

VRS : virus respiratoire syncytial

Vacca : vache en latin

VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System. Var, Vaccin contre la varicelle. VarIg, Immunoglobulines contre le virus varicelle-zona.

VAC-SI : systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19

Sommaire :

Introduction : 1

A. Généralités : 3

I. Les virus : 3

I.1.Historique : 3

I.2.Structure générale des virus « COV » *:* 3

I.3.Structure génétique : 4

I.4. Taxonomie des coronavirus : 5

1.5.Réservoir et apparition des syndromes dans le monde: 6

1.3. Le Covid-19 (Coronavirus Disease-19) : 6

1.3.1.Définition : 6

1.3.2.Structure : 6

1.3.3.Mutation : 7

1.3.4.Variantes de Covid-19: 7

I.4.Symptômes du Covid-19 : 9

I.4.1.les principaux symptôme identique à ceux de la grippe : 9

I.5.Pathologies liées aux coronavirus : 10

I.5.1.des infections respiratoires comme le rhume : 11

I.5.2.Le Sras (syndrome respiratoire aigu sévère) : 12

I.5.3.Le syndrome respiratoire du moyen-orient *:* 13

I.7.Les médicaments éviter en cas de coronavirus : 16

I.7.1.Les anti-inflammatoire non stéroïdiens : 16

- **Pourquoi les anti-inflammatoires peuvent-ils être dangereux ?** 17

I.8.La transmission de covid : 17

I.8.1.Transmission aérienne : 18

I.8.2.Transmission par des surfaces infectées : 18

II. Traitement : 19

II.1.Vaccin 19

II.1.1. Définition : 19

II.1.2.Principe du vaccin: 19

II.1.3.Composions du vaccin: 20
II.1.4 : Types des vaccins : 20
II.2.Vaccin anti-Covid : 22
II.3. Les systèmes en place pour surveiller la sécurité des vaccins : 24
II.4. Sécurité des vaccins COVID-19 : 24
II.5. Comment l'OMS garantit-elle que les vaccins COVID-19 sont sûrs et efficaces : 25
II.6. Le risque des vaccines à ARN a notre génome : 25
III.Les effets secondaires des vaccins COVID-19 : 26
III.1. Effets sur l'organisme : 26
III.1.1. Effets indésirables les plus fréquents des vaccins contre la COVID-19 : 26
I.1.1.Effets indésirables moins fréquents : 26
I.1.2.Effets indésirables à long terme : 27
III.2. Réactions immunitaires : 27
III.3.Les réactions allergiques : 28
III.4. Les risques d'inflammation cardiaque (myocardite ou péricardite) avec les : 28
III.5.Les vaccins COVID-19 provoquent des caillots sanguins : 29
III.6. Les vaccins COVID-19 provoquent le syndrome de Guillain-Barré : 29
B. Matériel et Méthodes : 31
I.Design de l'étude : 31
II.Source de données : 31
III.Définitions des cas et des témoins : 31
C. Résultats et Discussion : 33
I. Les vaccins : 33
II.Élaboration et mécanisme d'action : 33
III. ARNm vaccinal : 34
V.Nanoparticules lipidiques et excipients : 34
VI. La réponse vaccinale et ses imprévus : 35
VII.Développement clinique et suivi de sécurité : 37
VIII. Pharmacovigilance vaccinale (vaccinovigilance) : 37
IV.Connaissances actuelles : 38
V.Réactogénicité: fréquente 40

IX.Vaccins existent contre la COVID-19 :.....40

IX.La différence entre l'immunité acquise après avoir contracté la COVID-19 et celle induite par la vaccination contre cette maladie :.....41

X.Effets secondaires signalés après la vaccination :.....42

X.1.Effets secondaires "indésirables" :.....42

X.2.Effets indésirables graves :.....42

X.3.Combien de temps après la vaccination surviennent les effets secondaires ?.....43

X.4.Effets indésirables selon le type de vaccin:© ANSM.....43

a.Effets indésirables du vaccin Pfizer :.....43

b.Effets indésirables du vaccin Astrazeneca :.....50

III.4.Événements graves post vaccination :.....56

C. Conclusion :.....68

D. Références bibliographique:.....69

Introduction

Introduction :

Les coronavirus sont une famille regroupant beaucoup de virus pouvant provoquer diverses maladies chez l'homme, de la plus bénigne à la plus dramatique. Depuis fin 2019, un nouveau coronavirus a été identifié en Chine : **le SARS-CoV-2**. comme le reste des coronavirus, il est majoritairement responsable de rhumes ou d'états grippaux. Chez certains individus, l'infection est même asymptomatique (aucun symptôme). Cependant, chez d'autres, la pathologie est beaucoup plus sévère et engendre des complications respiratoires, parfois fatales. De nombreuses recherches sont actuellement en cours dans plusieurs pays pour trouver un ou des médicaments capables d'enrayer l'infection. Ces recherches ont déjà permis d'aboutir à plusieurs vaccins, administrés à grande échelle à travers le monde **(Charline, 2020).**

Nos connaissances actuelles des interactions entre le **SARS-CoV-2** et le système immunitaire sont limitées. Néanmoins, il utilise probablement certains mécanismes d'évasion communs à la famille des Coronavirus afin de se répliquer plus efficacement. Les virus à ARN peuvent être reconnus via des pattern recognition récepteurs (PRR) qui détectent leur ARN simple ou double brin et déclenchent les défenses antivirales en induisant la sécrétion d'interférons (IFN) de type I/III, de Tissue Necrosis Factor (TNF)-α, ou d'interleukine (IL)-18 (19). Les Coronavirus sont capables de retarder l'activation de ces mécanismes de défense en empêchant leur identification par les PRR et en inhibant leur signalisation ou celle de l'interféron. Les formes fatales du SARS présentent des niveaux d'IFN-I élevés et les cellules infectées par le virus sécrètent cette cytokine de façon retardée laissant présager un rôle dans le développement de la maladie. L'interaction entre Coronavirus et récepteur de l'IFN a été étudiée sur des souris mutées pour le récepteur de l'IFN-I (IFNαβR) instillées avec une variante du SARS. Il n'est cependant pas encore clair dans quelle mesure ces résultats pourraient s'appliquer au CoV-2. Les données actuelles suggèrent un défaut de sécrétion d'IFN-I chez les patients sévères mais des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir son rôle **(Pielette, 2020).**

La vaccination consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse ou de limiter sa sévérité (**Inserm, 2022).**

Les vaccins à base d'ARNm, sont considérés comme une potentielle avancée technologique . Ces candidats vaccins utilisent plusieurs types de formulations, souvent appelées plateformes : soit classiques de type vaccins inactivés, voire atténués, ou sous-unitaires, soit incorporant les gènes du virus SARS-CoV2 sous forme d'acides nucléiques nus (ADN) ou enrobés dans des nanoparticules (ARNm) ou de vecteurs viraux recombinants. Le développement de certains de ces vaccins est soutenu par le CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) et d'autres par les gouvernements (à signaler en particulier HHS/BARDA - Biomedical Advanced Research and Development Authority et l'opération Warp Speed aux Etats-Unis). L'OMS a recensé au 2020, 131 vaccins au stade de l'évaluation préclinique et 17 vaccins au stade de l'évaluation clinique chez l'homme .

et une discussion générale qui permettra de faire une synthèse de résultat .

Dans ce contexte, ce travail comprendra deux parties :

- **La première** théorique est concernée à une étude bibliographique sur les coronavirus, le Covid-19 (*Coronavirus Disease-19*), le traitement et les effets secondaires des vaccins COVID-19 (l'association des vaccins contre le COVID-19 à ARNm et le risque de pathologies chez l'homme).
- **La deuxième partie**, concernant les résultats et leurs discussions. En fin, une conclusion générale résumera les différents résultats obtenus.

A. Généralités :

I. Les virus :

I.1.Historique :

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexpliquées **(Zhu et *al*., 2019**) .

En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé COV-19 , puis SARS-COV-2 par le comité international de taxonomie des virus**(Wu et *al*., 2020)** après le SARS-COV1 en chine , puis le MERS –COV en 2012 dans la péninsule arabique responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels , ils s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans **(Wong et *al* ., 2012).**

I.2.Structure générale des virus « COV » *:*

Les COV sont des virus enveloppé grossièrement sphériques, avec un diamètre allant de 80 à 200 nm .leur enveloppe porte à sa surface de hautes projections formées de la protéine de surface S(Spike) et disposées en couronne, d'où le préfixe «corona».

La protéine **S** est une protéine de fusion de type 1 organisée en triméres.la partie globulaire, ou **S1** ,permet la liaison du virus à son récepteur cellulaire , porte les épitopes neutralisants et présente une grandes diversité génétique ; la partie «tige», ou **S2**, assure la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'entrée du virus dans la cellule .dans le modèle classique , la nucléocapside (**protéine N**) a une structure tubulaire à symétrie hélicoïdale , fait exceptionnel chez les virus à ARN de polarité positive .un 2nd modèle est proposé , comportant une capside interne tubulaire à symétrie hélicoïdale et une capside externe icosaédrique à symétrie cubique constituée essentiellement de la protéine **M** de matrice (ou de membrane) .parmi les protéine structurales , la protéine E(anciennement appelée protéine **SM** pour small membrane) a été découverte plus tardivement ; elle joue un rôle important dans la phase d'assemblage de la particule virale et porterait des facteurs de virulence . Ainsi, il a été montré que l'infection expérimentale de la souris par des **SARS-COV** délétés du gène codant la protéine E est atténuée .Enfin , les beta coronavirus de clade A (dont **HCov-OC43** et **HCov-HKU1**) portent une 2$^{nd\,e}$ protéine de surface qui est une hémagglutinine – estérase (**HE**) .cette protéine présente une homologie de 30% avec la protéine **HEF**(hemaglutinin-esterase fusion) du virus influenza **C**. Elle aurait été acquise par l'ancêtre commun des coronavirinae et des torovirinae .Elle n'est pas nécessaire a l'entrée du virus dans la cellule , et sa persistance chez les betacoronavirus de clade **A** serait liée à un avantage sélectif de l'infections in vivo par

ces virus qui utilisent des acides sialiques modifiés comme récepteurs .Ainsi , son activité acétylestérase améliore le relargage des particules virales à partir des cellules infectées , favorisant ainsi la diffusion de l'infections (**Kin, 06/11/2015).**

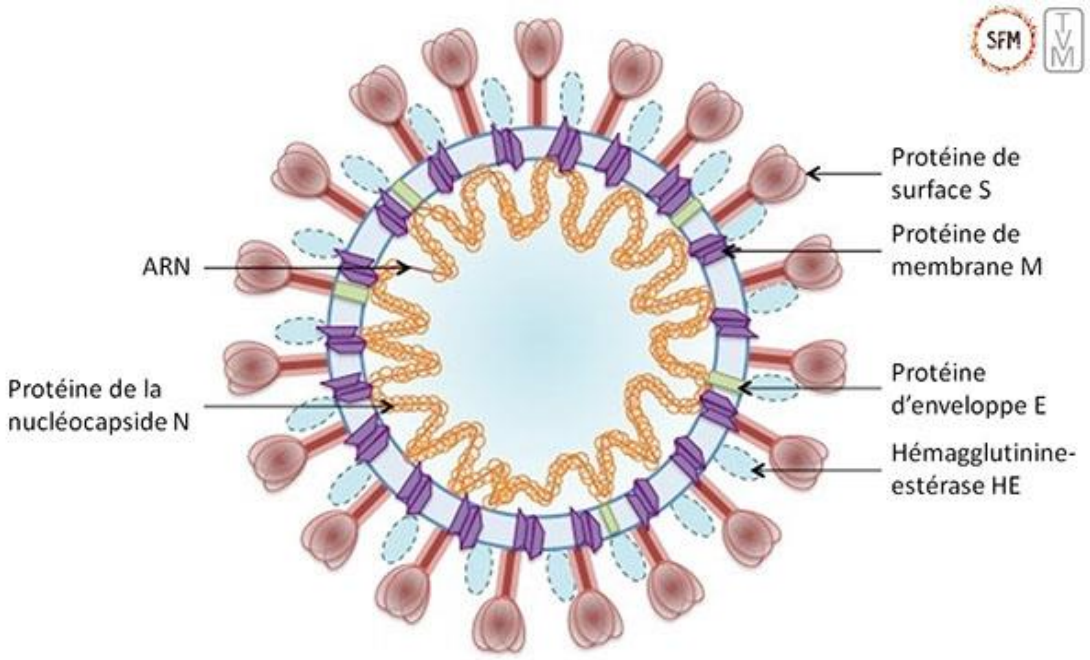


Fig. 01 : Représentation schématique d'un Betacoronavirus de clade A.les protéines S forment une large couronne à la surface du virus .les protéine HE, exclusive des betacoronavirus de clade A, forment une 2^{nd_e} couronne plus petite . les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe.les protéine N constituent la nucléocapside et sont étroitement liées à L'ARN génomique (**kin, 2015) .**

I.3.Structure génétique :

Leur ARN monocaténaire **linière** et **positif** comptabilisant 27 a 32 kilo bases cette ARN ce **r**éplique dans le cytoplasme de la cellule infecté, le génome virale est très Lang ARN messager 30000 nucléotides un des particularité qui caractérise SARS et MARS c'est leur capacité a corriger leur erreur lorsque ils multiplient leur génome ceci induit un taux de mutation plus important **(Coronavirus TVM , 2019**).

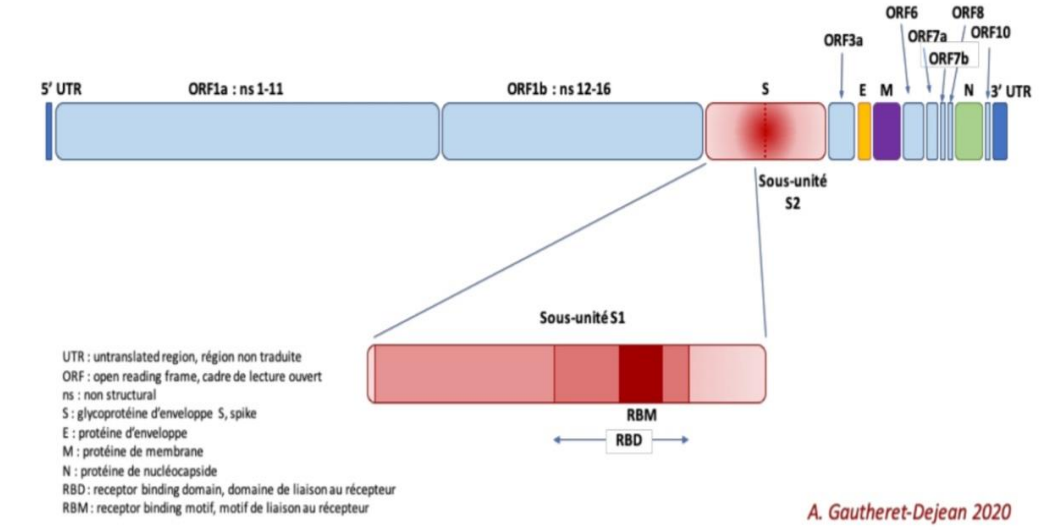


Fig. 02 : Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides).

Il possède un taux de mutation très élevé à l'instar de celui de la grippe ou du HIV sont présent dans très nombreux espèces animale et circulant facilement d'un espèce à l'autre ce qui peut entrain la mort , sont aussi zoonotiques c'est-à-dire qu'il se transmettent de l'animale a l'homme , la transmission se fait par vois aérienne au contact des sécurisions d'objets souilles la période d' incubation précédant les symptômes dure entre **3 a 6 jours** (le virus survivent jusqu'a 3 h sur les surfasse séchés **)(Anses, 2018**) .

I.4. Taxonomie des coronavirus :

Les coronavirus sont des virus a **ARN fréquent** de la famille des **coronaviridae** qui regroupe de nombreux virus il touchent de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux qui provoque des maladies **respiratoires** , **gastro-intestinales** , **hépatique** , et **neurologique** chez l'animale et L'homme , et entrain les plus souvent des symptômes bénins de type **rhume** ou **d'état grippaux (Coronavurus TVM, 2019**) .

Identifie chez l'homme dans les année 1960 cette famille tire son nome de latine (**corona**) et de virus soit **(virus a couronne**) , les corona virus sont des virus enveloppé d'aspect sphérique de 120 a 160 nm de diamètre l'enveloppe est recouvert de spicules (protéines) en forme de pétales qui donnent au coronavirus un **forme** de **couronne** quand il est observé en microscopie électronique (**Hugues Henry Medipedia**) .

- **<u>Classification des coronavirus</u>** :
  - **Ordre** : Nidovirales .
  - **Famille** : Coronaviridae .
  - **Sou famille** : coronavirinae .

- **Genre** : Alpha , Beta , Gamma , Delta .
- **Espèces** :

- plus grave : SARS .COV , MARS.COV , SRAS.COV .

-moins grave : 22gE , NL63 , OC 43 , HKU1 (**Coronavurus TVM, 2019**) .

1.5.Réservoir et apparition des syndromes dans le monde:

Leur réservoir se trouve dans le monde animale : oiseaux , chauves –souris , chiens …ECT mais aussi humains , c'est animaux sont asymptomatiques .

En 2002, le syndrome respiratoire aigu sévère dit SRAS est identifie en chine. **En 2012** , le syndrome respiratoire du Moyen-Orient dit MERS est découvert en Arabie saoudite, **et en 2019** , au moine de décembre dit COVID-19 est identifié en chine dans la ville de Wuhan SARS-COV -2 **(OMS, 2019)** .

1.3. Le Covid-19 (Coronavirus Disease-19) :

1.3.1.Définition :

Est une maladie infectieuse émergente de type **zoonose** virale pneumonie , **virale** car l'agent infectieuse est une **virus SARS-COV-2** , **contagieux** care le virus se transmet d'humain à humain , **émargent** car on ne connaissait pas jusque la , **pneumonie** car les organes infecter par le virus sont **les alvéoles pulmonaires** cousant les syndromes respiratoires sévères , covid-19 est le nom donne par OMS le 22 février 2020 "CO " pour **corona** "VI "pour **virus** "D "pour **disease** "19 "pour l'année de son apparition 2019 , découvert la premier fois en décembre **2019** dans la ville de **wuhan en chine** dans les premiers cas étaient liés à un marché d'animaux vivant **leur réservoir** est la **chauve souris** **(Robin, 2020**) .

1.3.2.Structure :

Le Covid-19 provoque pare le **virus SARS-COV-2** de la famille de **coronaviridae** il est besoin un hôte et une cellule pour ce développer , **le virus enveloppé de symétrie sphérique et couvert de spicules (constituées de diverses protéines) lui donnant l'apparence d'une couronne, SARS-CoV-2 mesure de 50 à 200 nanomètres de diamètre :**des gros virus , **Le génome viral est un ARN monocaténaire de 29903 nucléotides, ce qui est typique d'un Beta coronavirus ,** le SARS-CoV-2 possède quatre protéines structurales :

1-protéines S (dites *protéine Spike* ou *protéine de pointe*) : Elles forment les protubérances de **la « couronne »,** présumée essentielles pour lier le virus à un (ou plusieurs) récepteurs(s) en surface d'une cellule (après activation par une autre protéines de la membrane cellulaire)

2- protéine E (enveloppe) ;

3-protéine M (membrane) ;

4-protéine N (nucléocapside) ; c'est elle qui enveloppe et protège l'ARN viral (le code génétique du virus). Les virus envelopper sot plus fragile que les virus non envelopper (ou virus nus) et facilement détruire pare les anti septique . cette virus est **sensible** a tout les **désinfectent** habituelle (**Dr ketfi 2019 – 2020**) .

1.3.3.Mutation :

L'épidémie de covid-19 nous rappelle que les mutation des coronavirus peuvent parfois leur permettre de changer l'hôte ces virus ont la capacité d'évoluer rapidement par des modifications de leur **matériel génétique** qui mut fréquemment il peuvent également se **recombiner** c'est à dire échange des protéines de génome ce qui peut se produit si deux coronavirus différent Co-infectent une même cellule hôte cette évolution peut leur confire **la capacité de toucher des nouveau organes cibles** , le SARS-COV-2 se transmet plus facilement que le virus de la grippe saisonnière elle est rapidement propager d'abord dans tout la chine puis a étrangère et provoque un épidémie mondiale (**santé public France,2020**). Le covid-19 **peut être mortel** chez les **âgées** et présent d'autre problème de santé comme l'hypertension artérielle des problèmes cardiaques et du diabète, le taux de mortalité augmente avec l'âge : il est de 0,2 % pour les jeunes (10 a 30 ans) , 14,8% pour les personés âgée (80 ans et plus **) (Kern, 2020) .**

1.3.4.Variantes de Covid-19:

Les variantes d'un virus est un virus qui présente une ou des mutations génétique para porte sa forme d'origine et le coronavirus covid-19 comme tout les virus se multiplié dans l'organisme hôte qui il infecte , cette multiplication s'accompagne de quelque changement (mutation) ou suppressions (délétion) introduit dans leur code génétique , un virus doit copie son matériel génétique fidèlement pour produit de nouvelle particules virales il possède des enzymes de ARN polymérase qui assemblent les nucléotides en respectons le même séquence que le matérielle génétique d'origine se system génère parfois des erreurs car l'ARN polymérase du SARS-COV-2 étant plus grand que celui des autre virus sont travailler 10 fois plus vite mes bien moins fidele peut ajout ou oublie des nucléotides et si elle n'est pas corrigé cette erreur conduit un mutation qui peut aboutir a l'apparition d'un virus légèrement déférent appelé variant .

Les variantes de covid -19 sont plus contagieux que la souche initiale, les mutation touche principalement la protéine responsable de l'accrochage du virus aux vois respiratoire (prot S comme Spike ou spicule) , et il existe aussi un risque d'échappement immunitaire ce qui signifie les anticorps produit après l'infection ou un vaccination sont moine protecteurs contre ces souches de variantes .

- **variant préoccupant ″variant of concern ″VOC :** c'est a dire les variantes qui ont une transmissibilité augmentée qui entrainent une sévérité de la pathologie plus élève , des changement dans les symptômes cliniques qui sont capable d'influer sur les mesures priser pour les contrôle , les variantes appelé par le nom du pays ou il avaient été identifié la première fois cette dénomination est abandonnée par l'OMS et les variantes portent dénommais des lettres grecques :

Tableau I : Variant préoccupant ″variant of concern ″VOC **(OMS, 2022**).

Variant :	**Critères :**
-le variant anglais (B.1.1.7) est nommé Alpha	transmissibilité accrue (de 43 à 90%) possiblement a une forme plus sévère de la maladie (40 à 60%) et une mortalité plus élève (30à70%) et possède un échappement immunitaire .
- le variant sud-africain (B .1.35.1) est nommé Beta	transmissibilité plus élève de 50% et un risque plus élève d'échappement immunitaire et de réinfection .
- le variant Brésilien (B.1.1.248 lignée P1) est nommé Gamma	transmissibilité plus important et la capacité d'échappe à la réponse immunitaire
- le variant indien (B.1.617) est nommé Delta	augmentation du risque de hospitalisation et le risque de forme sévère et de décès et une charge virale plus élève par rapport au alpha
- le variant sud-africain (B.1.1.529)) est nommé Omicron	il possède un nombre de mutation inhabituellement élève dans une trentaine dans la protéine Spike la clé d'entrée du virus dans l'organisme.

- **Variant à suivre ″variant of interest ″VOI :**
  d'autre variant porteur des mutations qui les distinguent des souches virales de référence du SARS-COV-2 sont également régulièrement identifie leur impact en santé publique n'est pas formellement démontré mais leur caractéristique virologie et clinique et épidémiologique justifient le classement en VOI et pour l'instant : epsilon (Amérique) zêta (brésilien) êta (plusieurs pays) thêta (philippine) l'ôta (américain) kappa (indien) lambda (péruvien **(OMS, 2022)**

- **Variant en cour d'évolution ″variant Under monitoring ″VUM** : absence d'éliment virologique et épidémiologique ou clinique probants en faveur d'un impact en santé public malgré la présence du mutation retrouve chez une ou plusieurs variant : Deltacron cette souche combine les caractéristiques de variant Delta et Omicron mes pour le moment il n'ya pas des donnée prouvé l'existence de cette souche **(OMS, 2022**).

I.4.Symptômes du Covid-19 :

En moyenne, chez environ 40 % des adultes infectées, la COVID-19, ne déclenche aucun symptôme. Les symptômes sont modérés (de type grippe courante) dans 40 autres % des cas. Enfin, la COVID-19 n'est sévère que dans 15 à 20 % des cas, en particulier chez les personnes de plus de 75 ans et celles qui souffrent de certaines maladies chroniques qui les rendent vulnérables.

I.4.1.les principaux symptôme identique à ceux de la grippe :

Les symptômes généraux de la COVID-19 sont assez similaires à ceux d'autres infections respiratoires aiguës telles que la grippe saisonnière. Les quatre principaux symptômes sont la **fatigue**, la **fièvre**, la **toux** et les **difficultés à respirer**. D'autres symptômes sont parfois décrits :

- courbatures ou mal de dos ;
- mal de gorge, écoulement nasal ;
- éventuellement nausées, vomissements ou diarrhée.

Certains symptômes sont plus caractéristiques de la COVID-19, en particulier la **perte soudaine et temporaire de l'odorat** (anosmie) et **du goût** (agueusie). Les lésions du poumon (observés par scanner) sont particulières et légèrement différentes de celles de la grippe saisonnière.

Lors de formes particulièrement sévères, les patients souffrent de difficultés à oxygéner leur sang et doivent être hospitalisés et placés sous oxygène. Dans les cas les plus graves, ils sont mis en état de coma artificiel et intubés pour amener l'oxygène au plus près du sang.

a. Des signes cardiovasculaires lors de covid-19 : Des inflammations du muscle cardiaque (myocarde) et des insuffisances cardiaques ont été rapportées chez les malades pris en charge en soins intensifs pour des formes graves de COVID-19. Des symptômes cardiovasculaires, tels que des palpitations ou des douleurs thoraciques, peuvent donc aussi constituer des signes d'alerte de l'infection. Les vaisseaux sanguins peuvent également souffrir lors de COVID-19.

b.Des formes particulières chez la personne âgée : Les personnes âgées semblent présenter des formes particulières de COVID-19 : indépendamment des signes respiratoires classiques, on peut observer des signes digestifs, notamment une diarrhée, un état confusionnel ou des chutes et des variations de pression artérielle.

c.Des formes graves moins fréquentes chez les enfants : Il semble que les enfants ont un risque de COVID-19 similaire à celui de la population générale, mais peu ou pas de symptômes et beaucoup moins de formes graves. Certains enfants (rares) présentent des formes particulières avec une inflammation des vaisseaux sanguins (de type **maladie de Kawasaki**). Aujourd'hui, après beaucoup d'hésitations sur le sujet et à la suite de plusieurs études américaines, allemandes ou coréennes, il est établi que les enfants peuvent transmettre le coronavirus au même titre que les adultes.

d. Plus de risque de complications pour certaines catégories de personnes : En ce qui concerne le coronavirus SARS-CoV-2, les données actuelles montrent que les personnes âgées de plus de 75 ans et celles qui ont d'autres problèmes de santé (insuffisance rénale, obésité, problèmes respiratoires, cardiaques ou diabète, par exemple) sont exposés à un risque de forme sévère supérieur au reste de la population. Sont également concernées les personnes immunodéprimées (par exemple du fait d'un traitement contre un cancer ou une maladie inflammatoire chronique)(*) site .

I.5.Pathologies liées aux coronavirus :

Les infections virales affectent fréquemment le tractus respiratoire supérieur ou inférieur. Bien que les infections respiratoire puissent être classées selon le virus responsable (Ex : influenza), elles sont généralement classées selon les syndromes cliniques (Ex : bronchiolite**,** laryngite striduleuse, pneumonie). Bien que les agents pathogènes spécifiques entraînent des manifestations cliniques caractéristiques (Ex : les rhinovirus causent habituellement un rhume banal ou le virus respiratoire syncytial [VRS] qui provoque habituellement une bronchiolite), chacun peut causer de nombreux syndromes viraux des voies respiratoires (Causes de syndromes respiratoires viraux fréquents), La gravité de l'affection respiratoire virale varie de manière importante; les atteintes les plus sévères étant plus fréquentes chez les personnes âgées et les nourrissons. La morbidité peut être directement due à l'infection virale ou être indirecte, due à l'aggravation de maladies cardio-pulmonaires sous-jacentes ou à une surinfection bactérienne des poumons, des sinus paranasaux ou de l'oreille moyenne **(****) .

I.5.1.des infections respiratoires comme le rhume :

a.*Définition *: Le rhume (rhume de saison) est une affection qui touche les voies respiratoires supérieures et en particulier le nez (muqueuses nasales).

- Les fosses nasales et les sinus sécrètent continuellement un liquide qui maintient l'humidité de la muqueuse, ce liquide empêche l'entrée d'agents infectieux, humidifie et réchauffe l'air inspiré. Il est ensuite transporté par des cils qui ramènent ce mucus vers l'intérieur.

- Lorsque la muqueuse est irritée (effet des virus par exemple), elle gonfle, augmente sa sécrétion de liquide pour éliminer les virus et diminue l'espace libre dédié à l'écoulement de mucus ce qui provoque le rhume.
On peut alors ressentir un sentiment d'obstruction dans toute la région nasale qui est assez désagréable.
- On distingue un rhume allergique d'un rhume saisonnier (rhume de saison), ce dernier est surtout à incomber aux virus et est très fréquent en automne, hiver et début de printemps, il est souvent associé à un refroidissement.

b.Les causes de rhume :

Les causes d'un rhume de saison sont à incomber à des virus **(**rhinovirus humains) dont on en dénombre environ 200 différents, ceux-ci envahissent les cellules de la muqueuse nasale et provoquent le rhume (voir sous définition).
Remarquons, tout comme pour les refroidissements (le rhume est un symptôme possible du refroidissement), il ne s'agit pas du froid lui-même qui est responsable du rhume de saison mais bien comme on l'a vu plus haut des virus, le froid favorise toutefois le développement du virus en affaiblissant le système immunitaire.
Notons que mis à part le froid, le stress et l'humidité peuvent favoriser l'apparition ou le développement de virus provoquant un rhume.
Cela signifie que stimuler son système immunitaire par de l'échinacée ou de la prise de vitamine C, s'habiller chaudement, diminuer le stress sont des facteurs importants comme moyen de prévention du rhume.
Il s'agit d'une infection très contagieuse qui se propage par les éternuements ou la toux (transmission dans de fines gouttelettes) ou parfois même lors d'une poignée de main de façon indirect.

c.Traitements :

Pour soigner un rhume de saison on dispose de différents médicaments relativement efficaces :

1-<u>des vasoconstricteurs locaux :</u> (à base de xylométazoline ou d'**oxymetazoline** par exemple) qui soignent efficacement les symptômes du rhume. A utiliser sous forme de spray lorsque le nez est bouché. Attention à ne pas utiliser ces spray plus de 10

jours, sauf avis médical contraire, car après c'est le médicament lui-même qui provoque le rhume, et il y a installation d' un cercle vicieux

des antihistaminiques H1 (ex. la phéniramine) : par exemple lorsque le nez coule (liquide).

2- des vasoconstricteurs en prise orale : (à base de pseudoephedrine ou phénylephrine par exemple). Attention en cas d'hypertension, parlez-en à votre médecin ou pharmacien, car il existe un risque d'effets secondaires

des médicaments composés de plusieurs molécules pour soigner le rhume et les douleurs, différentes préparations, parlez-en à votre pharmacien.

3- l'acide acétylsalicylique ou aspirine : (dosage pour adulte : en comprimé à 500 mg 3 fois par jour) : ce médicament freinerait selon des experts le développement du rhume, agit également comme anti-inflammatoire, antidouleur et fébrifuge. Attention aux effets secondaires et aux risques d'interactions avec l'acide acétylsalicylique, demandez conseil à votre pharmacien

4-<u>solutions salines à utiliser en lavage nasal</u> : eau physiologique Différentes préparations salines en vente en pharmacie. Vous pouvez également vous préparer vous-même de **l'**eau physiologique. Les solutions salines agissent de façon favorable sur les membranes nasales.

5- pommades nasales : pour réhydrater la muqueuse nasale qui est souvent très sèche après un rhume, différentes pommades nasales en vente en pharmacie.

6-corticoïdes en spray nasal : Certains médicaments vendus sur ordonnance comme la fluticasone ou le mométasone sont parfois utilisés lors de rhume pour prévenir et traiter l'inflammation (**Mayo Clinic, 2021)**

I.5.2.Le Sras (syndrome respiratoire aigu sévère) :

a.Définition : Le SRAS signifie **(Syndrome Respiratoire Aigu Sévère**.) C'est une **maladie respiratoire contagieuse,** potentiellement mortelle et d'apparition récente. Elle a été identifiée **au Viêt Nam le 28 février 2003** par un médecin épidémiologiste **Carlo Urbani.**

b.Transmission de SARS : Le virus à l'origine du SRAS se transmet par **voie aérienne** : il se propage par contact direct avec des **gouttelettes de sécrétions respiratoires** de personnes infectées (salive en toussant...). L'OMS a confirmé la possibilité d'une transmission interhumaine de son virus. Il serait transmis par contacts étroits et rapprochés. Et La période d'incubation s'étale **entre 2 et 11 jours.**

c.Symptômes de SARS : Quand on parle du Sras, on parle d'une "**pneumonie atypique"** Ses symptômes sont :

une forte fièvre de plus de 38°C, de **la toux**, des **frissons**, des **douleurs musculaires**, **des maux de tête**, **un malaise général**, des **difficultés à respirer**. parfois **des diarrhées**

d.Traitement de SARS : Il n'existe ni vaccin ni traitement. Les seuls moyens de prévenir la propagation d'une épidémie de Sras est **l'isolement et la quarantaine**. Les autres traitements prescrits aux malades sont symptomatiques (antalgiques contre les douleurs et la fièvre, etc.)

I.5.3.Le syndrome respiratoire du moyen-orient *:*

a.définition :

Est une maladie respiratoire aigue sévère virale due à un nouveau coronavirus MERS-COV détecté pour la premier fois en 2012 en **Arabie – saoudite (OMS , 2019**) .

b.Epidémie :

L'infection par MERS-COV à été signalée pour la premier fois en septembre 2012 en Arabie saoudite mais un épidémie d'avril 2012 en Jordanie à été confirmée rétrospectivement de pout 2019 dans le monde environ **2500 cas** d'infection par le MERS-COV avec au moins **850 décès** associés ont été rapportés par **27 pays** , la plus grand épidémie connue de MERS en dehors de la péninsule arabique s'est produite en république de Corée en 2015**(Brenda,2021).**

c.Transmission :

Le MERS-COV est une **virus zoonotique** ce qui signifie qu'il se transmet de l'animale à l'être humain contracte l'infection par **contact direct** ou **indirect** avec **des dromadaires** (hôte intermédiaire) infectés on retrouve le MERS-COV chez les dromadaires dans plusieurs pays **Oman** et **Qatar** et **Egypte** et **Arabie saoudite** des anticorps spécifiques été identifies chez les dromadaires on moyen orient en Afrique et en Asie du sud les origines de ses virus sont pas entièrement connu mais l'analyse de ses divers génomes laisse penses qu'il préviendrait à l'origine des **chauves souris** (réservoir) et qu'il été transmis aux dromadaires dans un passé lointaine **(OMS, 2019) .**

Le MERS-COV se transmis principalement de **l'animale à l'être humain** mes la **transmission interhumaine** est également possible , de l'animale à l'être humain il semble que l'être humain contracte l'infection par contact direct ou indirect avec le dromadaire infecté (la consommation de lait cru et viande cru et les sécrétions de dromadaire) , le MERS ne se transmis pas facilement d'un personne à autre sauf contact rapproché comme lors des soins cliniques dispensés à un patient infecté sans de strictes mesures d'hygiène jusqu'à présent la transmission interhumain est resté

limitée et à été observée entre les membres d'une même famille et les agents de santé (**OMS, 2019**) .

d. Virologie :

Le MERS-COV est **le sixième coronavirus** et **le premier béta coronavirus** de la lignée **phylogénétique C** connue pour **infecter les humains** le MERS-COV est **enveloppé** contient un **très grand génome ARN (30Kb)** à sens positive simple brin et ce réplique dans le cytoplasme de la cellule hôte 16 protéines non structurales jouent un rôle dans la réplication , le tropisme MERS-COV est déterminé principalement par **la liaison** de **la glycoprotéine de pointe du virus** à la molécule de la surface cellulaire DPP-4 et les cellules cibles des cellules hôte **la DPP-4** est largement exprimée sur les cellules humaines y compris les **fibroblastes** les **cellules épithéliales bronchiques** et **intestinales** et **pnomocytes alvéolaires les hépatocytes** , le MERS-COV se réplique bien sur les lignes cellulaires humaines dérivée de l'épithéliome respiratoire et intestinale et la résulta est la morte de la cellules **(Institut pasteur, 2019) .**

e. Réponse immunitaire :

Lors de l'infection MERS, les deux formes d'immunité sont mobilisées. **Côté humoral**, diverses études ont corrélé l'importance de la production d'anticorps neutralisants pendant la maladie à la résolution rapide des symptômes, mais pas à la disparition rapide de la charge virale. **L'immunité cellulaire** semble, elle, importante à la fois pendant la maladie, pour réduire la charge virale et stimuler l'immunité humorale, et après la guérison, dans la constitution de la mémoire immunitaire . Elle est également essentielle à la constitution d'une immunité locale dans les muqueuses des voies aériennes, par le biais des **IgA** et des **cellules dendritiques** (qui présentent les antigènes aux lymphocytes T).. L'immunité cellulaire est donc indispensable à l'élimination de ces CoV (ce qui, pour autant, ne rend pas inutile l'immunité humorale), les immunologistes font remarquer que **l'âge** exerce divers **effets négatifs** sur l'immunité : diminution du répertoire des cellules naïves B et T, moins bonne présentation des antigènes, récepteurs de type Toll moins fonctionnels (les TLR, chargés de reconnaître les motifs conservés entre différentes souches d'un même pathogène), baisse des capacités de migration des cellules dendritiques des voies respiratoires, etc. **(Stéphane Korsia-Meffre 2020) .**

f.Symptômes :

Le virus se multiplient préférentiellement dans la partie basse du tractus respiratoire provoquent **fièvre , toux , difficultés à respirer** , et par fois troubles **gastro-intestinaux** , le période d'incubation est de **5 à 15 Jours** dans les pays du Moyen-Orient ou les population sont plus fréquemment en contact avec les dromadaire , certaine personnes porteuse du virus ne présent pas des symptômes , la maladie a entraine des défaillances organique insuffisance rénales ou un choc septique et

provoque des formes plus grave de la maladie chez les sujet immunodéprimés, les personnes âgées et les personnes atteintes d'un maladies chronique telle que diabète cancer ou maladies pulmonaire chronique ce virus est mortelle et le taux de létalité estimé est de 30% environ **(Institut pasteur, 2019)** .

g.Diagnostique :

Le MERS-COV tests par reverse transcriptase **PCR** sécrétion des vois respiratoire hautes et basses et de sérum (**Brenda,2021)** .

h.Traitement :

Aucun vaccin ou traitement spécifique n'est disponible actuellement , le traitement est symptomatique , fondé sur l'état clinique du patient (**OMS, 2019)**

I.6.impacts du Covid sur le cerveau :

Le virus SARS-COV-2 responsable de la maladie du covid-19 utilise un récepteur pour s'accroché et pénétré dans les cellules de son hôte afin de son multiplication leur récepteur nommé **ACE2** (pour Angiotensine Couverting Enzyme 2) est exprimé par les cellules des **poumons** du **cœur** des **reins** et des **intestins** mais aussi par les **neurones** et **les cellules gliales** du cerveau c'est pour quoi les médecins s'interrogent d'une infection potentielle du cerveau par le virus pouvait entrainer des atteintes neurologiques chez les patients **(CNS, 2020**) .

Les atteintes neurologiques observées est les encéphalopathies représentant un tiers des manifestations neurologiques rapportées et sont le plus souvent associées à des formes sévères de covid-19 **, les accident vasculaires cérébral AVC (62%)** représentant plus du quant les atteintes observées , on retrouve ensuite les **encéphalites et l'hémorragie intracérébrale** dans 10% des cas , le plus ces lisions sont unilatéral c'est à dire situées d'un seul coté du cerveau les rejoins les plus touchée sont le lobe frontal et pariétal dans plus d'un cas sur deux suive du lobe temporal du cervelet et enfin du tronc cérébral les lésions sont autant situées dans la matière blanche corticale ou sous-corticale , et **le syndrome de Guillain-barré** dans 7% des cas et enfin des cas beaucoup plus rare de méningite msélites ou encoure des crises d'épilepsie ont également été notés **(Célin petitgas 2021) .**

Dans les cas des **méningite**, les médecins remarquent la présence du virus SARS-COV-2 dans le **liquide cérébrospinale** et la présence de certaine **anomalies caractéristique d'encéphalites** chez les patients ce qui pourrait expliquer le retard de réveil des personnes en réanimation les encéphales peuvent laisser des séquelles comme des **troubles de la mémoire** de **l'attention** ou du **sommeil (Célin petitgas 2020) .**

Une étude américaine effectuée sur des échantillons de cerveau des personnes décédées des suites de la covid-19, révèle la présence de **lésions et d'inflammations** des vaisseaux sanguins du cerveau les chercheures ont notamment constaté un

amincissement des vaisseaux sanguines et **des fuites de fibrinogène** une des protéines sanguines importante pour la coagulation donc le virus SARS-COV-19 entrainerait **une inflammation de cerveau** sans réellement l'infecter (**Célin petitgas, 2020**) .

Un **anosomie** (perte d'odorat) et un **agueusie** (**perte de goût**) ont été très fréquemment observés chez les patients atteints du covid-19, 46 à 86% serait due à une **infection des cellules de soutiens de la muqueuse nasale** (épithélium olfactif) et non à un atteinte directe des neurones olfactif les récepteurs ACE2 port d'entré du virus dans la cellule ne sont pas présent à la surface des neurones olfactifs il sont présent à la surface dites sus- tentaculaires qui apportent un soutien à ces neurones les cellules endommager par le virus lors de l'infection la réponse immunitaire provoquerait alors un gonflement des tissus mous obstruant la fente olfactive et bloquant le passage des molécules odorantes vers les récepteurs olfactifs lorsque inflammation est très sévère les cellules voire détruire cela pourrait explique pourquoi certaine personnes gardent des troubles de l'odorat sur Lang terme **(Célin petitgas 2020)** .

Une infection neuronale peut être évité en **bloquant ACE2** avec des **anticorps** en administration du liquide Céphale-en administrant du liquide céphalo-rachidien d'un patient covid-19.

I.7.Les médicaments éviter en cas de coronavirus :

I.7.1.Les anti-inflammatoire non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires tels que la cortisone ou les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sont actuellement déconseillés car ils pourraient aussi réduire les défenses naturelles de l'organisme vis-à-vis du virus

a.Définition :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui permettent de réduire ou de supprimer les symptômes liés à un phénomène inflammatoire. Certains sont disponibles sans ordonnance. Les AINS ne sont cependant pas sans risque et peuvent avoir des effets secondaires.

b. Propriétés et origine des antis- inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui ont en commun quatre propriétés :

- **anti-inflammatoire.** Ils sont actifs contre l'inflammation ;
- **antalgique**. Ils agissent contre la douleur ;
- **antipyrétique**. Ils aident à lutter contre la fièvre ;
- **antiagrégant plaquettaire.** Ils fluidifient le sang.

Chacune de ces actions est plus ou moins forte selon l'anti-inflammatoire concerné*

c.Les formes des AINS :

Selon les médicaments, les AINS sont disponibles :

- par voie orale, c'est à dire en comprimés à avaler, comprimés à dissoudre, gouttes buvables, granulés à dissoudre, etc. A noter que pour les formes à avaler, ils doivent toujours être pris en même temps qu'un repas, afin de protéger l'estomac. C'est aussi la voie mieux adaptée aux traitements prolongés ;
- par voie rectale (suppositoires) ;
- par voie cutanée. L'application de gels ou pommades à base d'AINS sur la peau peut suffire à soulager les douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, une arthrose de petites articulations ;
- par voie injectable. Cette voie est surtout pratiquée quand l'administration orale est impossible, dans un contexte d'urgence ; ou dans des cas particuliers comme le traitement de la douleur postopératoire des crises de colique néphrétique ;
- **Pourquoi les anti-inflammatoires peuvent-ils être dangereux ?**

Ibuprofène, **Nurofen**, **Advil**, **Apranax**… les anti-inflammatoires ne font jamais un bon traitemnet avec les infections. Face à la circulation du SARS-CoV-2, à l'origine de l'épidémie de Covid-19, il convient d'être particulièrement vigilant. S'ils sont indiqués sur une courte durée pour réduire la douleur en cas de choc traumatique, les anti-inflammatoires sont également utilisés en cas de fièvre, de mal de tête ou dans le cadre de douleurs de règles, en automédication. "Cela peut avoir des conséquences dramatiques".

Comme leur nom l'indique, ils agissent contre l'inflammation en inhibant la douleur. Seulement, l'inflammation est "nécessaire pour activer nos défenses immunitaires et combattre les infections". Ainsi, en cas d'infection, "les anti-inflammatoires **nous rendent plus vulnérables** car ils diminuent la réponse du système immunitaire, mais peuvent aussi **occasionner des surinfections** dans un second temps".

Une hypothèse est également évoquée dans les milieux scientifiques: *" Les anti-inflammatoires comme l'ibuprofène pourraient faciliter l'entrée du coronavirus dans les cellules, en augmentant l'expression de certains récepteurs",* **(Berenbaum, 2020**).

I.8.La transmission de covid :

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par **contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée** par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et

les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante . Les gouttelettes respiratoires ont un diamètre >5-10 µm tandis sont appelées noyaux de gouttelettes ou aérosols**. La transmission des gouttelettes respiratoires** peut se produire lorsqu'une personne est en contact étroit (moins d'1 mètre) avec une personne infectée qui présente des symptômes respiratoires (par exemple toux ou éternuements) ou qui parle ou chante ou la toux , les éternuements ; dans ces circonstances, il est possible que des gouttelettes respiratoires contenant le virus atteignent la bouche, le nez ou les yeux d'une personne sensible qui transportées dans l'aire et entraînent une infection. **La transmission indirecte** impliquant **un contact d'un hôte sensible avec un objet ou une surface infecté** peut également être possible **(OMS, 2021**) .

I.8.1.Transmission aérienne :

La transmission aérienne se définit comme la propagation d'un agent infectieux due à la dissémination de noyaux de gouttelettes (aérosols) qui restent infectieux lorsqu'ils sont suspendus dans l'air sur de longues distances et pendant longtemps. La transmission aérienne du SARS-CoV-2 peut se produire au cours d'interventions médicales qui génèrent des aérosols. la présence d'ARN du virus SARS-CoV-2 dans des aérosols pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 heures dans une étude et 16 heures dans une autre, qui a également trouvé un virus viable capable de se répliquer **(van Doremalen et al, 2020**) .

Ce mode de contamination est particulièrement efficace dans les lieux clos peu ventilés ou une personne malade reste pendant au moins 15 min , ce mode de contamination semble exceptionnel à l'aire libre ou il requiert une forte densité de personnes (**VIDAL , 2022**) .

La transmission par l'aire dépond le nombre et la taille et le vitesse des gouttelettes les grosses gouttelettes tombent rapidement dans le sol et les petite gouttelettes restent dans l'aire et contaminé les personnes dans les milieux mal ventilés même se tenant à une distance supérieure à deux mètres (70% des contaminations se font par les aérosols) (**nathalie mayer , 2021**).

I.8.2.Transmission par des surfaces infectées :

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR --peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y compris la température et l'humidité) et du type de surface, Par conséquent, la transmission peut également se produire indirectement en touchant des

surfaces dans l'environnement immédiat ou des objets contaminés par le virus d'une personne infectée (Ex. stéthoscope ou thermomètre), puis en se touchant la bouche, du nez ou les yeux. Malgré des éléments concordants quant à la contamination des surfaces par le SARS-CoV-2 et la survie du virus sur certaines surfaces, il n'existe aucun rapport précis ayant démontré directement la transmission par des surfaces infectées. Souvent les personnes qui touchent des surfaces potentiellement infectieuses ont également un contact étroit avec une personne infectieuse, ce qui rend difficile la distinction entre la transmission par gouttelettes respiratoires et la transmission par des surfaces infectées. Toutefois, la transmission par des surfaces infectées est considérée comme un mode de transmission probable pour le SARS-CoV-2, compte tenu des conclusions concordantes sur la contamination de l'environnement à proximité des cas infectés et du fait que d'autres coronavirus et virus respiratoires peuvent se transmettre de cette façon **(OMS, 2020**).

II. Traitement :

II.1.Vaccin

II.1.1. Définition :

une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé, de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre la survenue d'une maladie liée à cet agent infectieux , Le mot vaccin provient du fait que le premier traitement de ce type utilisait le virus de la vaccin (vacca = vache en latin) pour immuniser les sujets contre la variole , les premiers vaccins étaient destinés à prévenir les infections virales : la variole, Jenner 1796, et la rage, Pasteur 1885 .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 **(OMS, 2021).**

II.1.2.Principe du vaccin:

La défense de l'organisme contre le milieu extérieur comporte une immunité dite naturelle, c'est-à-dire existant en l'absence de tout contact avec un antigène, et une immunité dite acquise, c'est-à-dire apparaissant après contact de l'organisme avec des molécules étrangères qui sont des antigènes. Les défenses immunitaires acquises sont activées par la présence d'un antigène, elles comportent divers types de cellules : **macrophages, cellules de Langerhans de l'épiderme, cellules dendritiques cutanées, lymphocytes B** à l'origine des anticorps ou immunoglobulines, lymphocytes T et diverses cytokines. Les vaccins contiennent des éléments affaiblis ou inactifs d'un organisme particulier (antigène) qui déclenchent une réponse immunitaire dans l'organisme et le système immunitaire disposant un forme de mémoire. Les vaccins les plus récents contiennent le schéma permettant de produire

l'antigène plutôt que l'antigène lui-même, que le vaccin soit constitué de l'antigène lui-même ou du schéma permettant à l'organisme de le produire, cette version affaiblie ne causera pas la maladie chez la personne qui reçoit le vaccin, en revanche, elle incitera son système immunitaire à réagir comme il l'aurait fait lors de sa première réaction au véritable agent pathogène. **(OMS, 2019).**

II.1.3.Composions du vaccin:

- **Le composant principal** : Est le principe actif ou « **antigène** » celui-ci sera reconnu par le système immunitaire qui sera alors préparé en cas de contact réel ultérieur avec l'agent infectieux. Il peut s'agir : du **microbe, tué ou atténué,** ou une **partie du microbe,** comme par exemple une **protéine.** d'une **anatoxine,** c'est-à-dire la toxine secrétée par le microbe , mais inactivée. d**'une molécule** qui pousse le corps à produire un élément du virus afin qu'il le reconnaisse et le combatte.
- **De l'eau stérile ou une solution salée** : Certains vaccins peuvent contenir en quantité très limitée, contrôlée et réglementée :**un antibiotique , des conservateurs et/ou des stabilisants ,un adjuvant** (c'est une substance parfois ajoutée pour améliorer considérablement l'efficacité de la vaccination en stimulant la réponse immunitaire au vaccin, Il existe différents types d'adjuvants, comme le phosphate de calcium, des sels d'aluminium, l'émulsion huile-dans-eau, les liposomes) **(2020 vaccination-info-service.fr).**

II.1.4 : Types des vaccins :

Les vaccins peuvent être préparés de différentes manières. Mais toutes les méthodes poursuivent le même but (**Tableau III).**

Tableau II : Différents type de vaccins :

Type de vaccin :	**Caractéristiques :**
1. Les vaccins vivants atténués	- Ils contiennent une forme vivante mais atténuée du virus ou de la bactérie : l'agent infectieux a été affaibli par divers procédés afin de diminuer sa virulence . Ils donnent une très bonne réponse immunitaire et n'ont pas besoin d'adjuvants.
2. Les vaccins entiers inactivés ou tués	- est une forme inactivée de l'agent infectieux. l'antigène est tué, généralement par l'emploi d'un produit chimique. Ces vaccins offrent une réponse immunitaire moindre que les vaccins vivants atténués et ont souvent besoin de rappels. Leur avantage est qu'ils conviennent à la majorité des personnes
3. Les vaccins en sous-unités	- Ces vaccins utilisent des parties du microbe qui peuvent être une protéine, un sucre, une composante de l'enveloppe de la cellule du microbe .L'immunité conférée est bonne, cependant, un adjuvant est nécessaire pour une réponse optimale. Ces vaccins ont souvent besoin de rappels. **Les vaccins recombinants :** La particularité des vaccins recombinants est l'utilisation d'un antigène créé via une culture cellulaire en laboratoire. **Les vaccins conjugués :** Certains vaccins utilisent des morceaux de microbe qui sont des sucres du microbe associé à une protéine autre que celle du microbe à combattre .
4. Les vaccins toxoïdes (dérivés de toxines)	***Ces toxoïdes sont utilisées dans les vaccins. Ces toxines modifiées ne produisent plus la maladie mais sont capables de stimuler une réponse immunitaire.***
5. Les vaccins à partir d'acides nucléiques (ARNm, ADN)	***Ces vaccins sont constitués d'une molécule appelée ARN ou ADN qui contient les informations pour que le corps produise une protéine (l'antigène). Dans le cas de la Covid-19, l'ARNm présent dans le vaccin code pour la protéine spécifique appelée protéine SPIKE. C'est celle-là même qui déclenche la réponse immunitaire.***
6. Les vaccins avec des vecteurs viraux	utilisent comme support un autre virus peu virulent, transformé, auquel on ajoute une molécule du virus responsable de la maladie que l'on souhaite combattre.

II.2.Vaccin anti-Covid :

Le tableau IV représente les différents vaccins utilisés jusqu'à 2022.

Tableau III : Différentes formes commerciales des vaccins anti-Covid.

Nom du vaccin	**Définition**	**Classification**
1.Moderna	Est le deuxième vaccin contre le coronavirus le plus administré en France après celui de Pfizer, le vaccin Spikevax de l'Américain Moderna peut être administré en primovaccination et en rappel (troisième dose) depuis le feu vert donné par la Haute Autorité de Santé en novembre 2021. Le vaccin contre le Covid développé par l'Américain Moderna s'appelait initialement "Moderna COVID-19 mRNA" ou "COVID-19 Vaccine Moderna". Il a été **rebaptisé Spikevax** en juin 2021 par l'Agence européenne du médicament certainement en raison du nom de la protéine "Spike" présente à la surface du virus Sars-CoV-2	**Nom ;** vaccin Spikevax® de moderna contre la COVID-19 **Fabricant ;**Moderna TX,Inc **Type ;** ARN m **ETAT. ;** approuvé par Santé Canada **Approuvé pour ;** les personnes de12 ans et plus **Méthode d'administration ;** injection dans un muscle (habituellement) le haut du bras) **Nombre de dosse ;** 2 dosses
2.Vaccin Pfizer :	Le vaccin Comirnaty, destiné à lutter contre le Covid-19 a été développé par le laboratoire Pfizer et la société allemande **BioNTech.** Le 21 décembre 2020, il a été homologué en Europe, c'est un vaccin à ARN messager qui présente l'avantage de pouvoir être produit très rapidement. Cependant, des précautions doivent être prises au niveau logistique pour respecter une stricte chaîne du froid. Le vaccin Pfizer est le plus administré en France et en Europe. Le Royaume-Uni a été le premier pays au monde à autoriser l'utilisation de ce vaccin et a démarré les vaccinations le 8 décembre 2020.	**Nom ;** vaccin Comirnaty® de Pfizer –BioNTech contre la COVID-19 **Fabricant :**BioNTech Manufacturing GmbH **Type :** ARNm **Etat ;** approuvé par Santé Canada **Approuvé pour ;** les personnes de 5ans et plus **Méthode d'administration ;** injection dans un muscle (habituellement le haut du bras) **Nombre de dosse ;** 2dosse

3. Astra – Zenica :	Le vaccin Astra-Zeneca/Oxford est un vaccin pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) dans personnes âgées de 18 ans et plus. Le vaccin COVID-19 Astra-Zeneca est composé d'un autre virus (de la famille des adénovirus) qui a été modifié pour contenir le gène permettant de fabriquer une protéine à partir du SRAS-CoV-2. Le vaccin COVID-19 Astra-Zeneca ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas causer le COVID-19.	**substance Active** ChAdOx1-S [recombinant] (AZD1222a) (formerly ChAdOx1 nCoV-19) **Pharmacothérapie groupe(s) (code ATC)** Vaccins, autres vaccins viraux (J07BX03 **Autorisation de mise sur le marché** **Demandeur** Astra-Zeneca AB, 15185 Södertälje, Sweden **Nom inventé dans l'EEE** Vaxzevria (formerly COVID-19 Vaccine AstraZeneca) **Class Clinique** Vaccin recombinant à vecteur viral déficient en réplication.
4.Johnson	Est un vaccin destiné à prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les personnes âgées de 18 ans et plus.est un vaccin monovalent composé d'un vaccin recombinant, est constitué d'un autre virus (de la famille des adénovirus) qui a été modifié de façon à contenir le gène permettant de produire une protéine se situant sur le virus SARS-CoV-2.il ne contient pas le SARS-CoV-2 lui-même et ne peut pas provoquer la COVID-19.	**substance Active :** Vaccin COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinant]),ci-après dénommé comme Ad26.COV2.S **Pharmacothérapie groupe(s) (code ATC)** Vaccins, autres vaccins viraux (Code ATC : J07BX03) **Marketing Authorisation :** **Holder** Janssen-Cilag International NV **Nom(s) de fantaisie dans le EEE :** COVID-19 Vaccine Janssen. **Class Clinique :** Vaccin recombinant à vecteur viral déficient en réplication.

II.3. Les systèmes en place pour surveiller la sécurité des vaccins :

Les études de sécurité se poursuivent même après l'autorisation ou la validation des vaccins et leur utilisation .Ces études peuvent rechercher des effets indésirables très rares. Si un lieu existe entre un effet secondaire possible et un vaccin , les responsables de la santé publique déterminent si les avantages du vaccin l'emportent sur les risques ; parfois , il est nécessaire de modifier les recommandations pour les vaccins . Le comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (**Advisory Committee on Immunization Practices**), un groupe d'experts en médecine et en santé publique, utilise les données sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins pour formuler ou modifier les recommandations relatives à ceux-ci , si nécessaire .voici quelques système utilisés pour surveiller la sécurité des vaccins :

a.Vaccins Adverse Event reporting system, VAERS (système de signalement des événements indésirables liés aux vaccins) : C'est le système d'alerte des Etats-Unis ,
il recueille les rapports sur d'éventuels problèmes de santé après une vaccination. Si un problème est constaté, la FDA el les centres de contrôle et de prévention des maladies (centres for disease control and prevention ,CDC)s'en occupent.

b.Vaccine Safety Datalink(Datalink sur la sécurité des vaccins) : un réseau de huit organismes de soins gérés à travers les Etats-Unis , qui compte plus de24 millions de personnes .il est utilisé pour voir si les effets secondaires possibles trouvés à laide du « **VAERS** » sont réellement causée par un vaccin.

c. Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (surveillance de la sécurité des vaccins post homologation),un programme qui surveille et vérifier les informations provenant des plans de santé et des registres d'immunisation pour trouver et vérifier des événements sanitaires rares.

d. Clinical Immunization Safety Assessment project (projet dévaluation clinique des vaccins) le projet dévaluation de la sécurité de l'immunisation clinique mène des études pour en savoir plus sur la sécurité des vaccins et aide les soignants qui ont des questions les concernant pour des patients spécifiques **(NYC, 2021).**

II.4. Sécurité des vaccins COVID-19 :

Comme tous les vaccins, Les vaccins contre la COVID-19 ont été testés dans le cadre de vastes **études cliniques d'** efficacité **et de sécurité** (essais de phase III) incluent des milliers de volontaires des personnes appartenant à une large tranche d'âge, aux deux sexes , ainsi que des personnes présentant des affections connues. Les vaccins ont montré un niveau élevé d'efficacité dans toutes les populations. Les vaccins se sont avérés sûrs et efficaces chez les sujets présentant différentes affections sous-jacentes associées à une majoration du risque de forme sévère de la maladie. Il

s'agit notamment de l'hypertension artérielle, du diabète, de l'asthme, des maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales, ainsi que des infections chroniques stables et contrôlées (**OMS, 2021**).

Un groupe d'experts externes créé par l'OMS (le groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination (SAGE) en anglais) analyse les résultats des essais cliniques, de même que les données probantes sur la maladie, les groupes d'âge touchés, les facteurs de risque de la maladie, l'utilisation par les programmes et d'autres informations. Ensuite, le SAGE recommande, ou non, l'utilisation des vaccins. Outre l'étude des données dans le cadre de la procédure réglementaire, les données factuelles doivent aussi être examinées à des fins de recommandations politiques sur la façon dont les vaccins doivent être utilisés (**OMS, 2022**).

II.5. Comment l'OMS garantit-elle que les vaccins COVID-19 sont sûrs et efficaces :

- L'innocuité et l'efficacité des vaccins doivent être démontrées au moyen d'essais cliniques de Phase III de grande ampleur. Certains vaccins candidats contre la COVID-19 ont déjà achevé leurs essais de Phase III et sont utilisés au niveau mondial. De nombreux autres vaccins candidats sont en cours de mise au point et sont encore en phase d'essai.
- L'OMS exige que les données d'innocuité et d'efficacité de chaque vaccin candidat soient examinées je par des experts indépendants, y compris l'examen réglementaire et la validation des vaccins dans le pays où ils sont fabriqués, avant qu'elle puisse envisager de les intégrer dans la liste des vaccins autorisés pour une utilisation en situation d'urgence.
- Le comité consultatif mondial de la sécurité des vaccins (GACVS) créé par l'OMS surveille le fonctionnement des vaccins approuvés dans le monde réel pour identifier tous signes de manifestations indésirables post vaccinales. Le GACVS est un groupe indépendant d'experts chargé de donner à l'OMS des avis scientifiques faisant autorité sur des questions de sécurité des vaccins, de portée mondiale ou régionale. **(OMS, 2022)**

II.6. Le risque des vaccines à ARN a notre génome :

Parmi les avantages associés aux vaccins à ARN, on compte notamment leur rapidité de développement. Il est par exemple possible d'éviter tout le travail de production des virus vivants atténués, inactivés ou recombinants à injecter aux patients ou encore de purification des protéines virales. En outre, les molécules d'ARN sont produites synthétiquement de manière très contrôlée et très rapide , l'ARN injecté via le vaccin contre la Covid n'a aucun risque de transformer notre génome ou d'être transmis à notre descendance, dans la mesure où il pénètre dans le cytoplasme des cellules, mais

pas dans le noyau. Cette donnée est confirmée par 30 ans de recherche plus générale en laboratoire sur les vaccins à acides nucléiques, qui confirment que les molécules d'ARN du vaccin ne se retrouvent jamais dans le noyau. Or, c'est dans ce noyau cellulaire que se situe notre matériel génétique. Même après l'injection du vaccin, lors de la division cellulaire, les noyaux continuent à ne contenir que notre ADN humain naturel**.**

Par ailleurs, l'injection est locale et les cellules qui reçoivent l'ARN codant la protéine Spike sont principalement des cellules immunitaires: en aucun cas l'ARN ne va jusqu'aux cellules des organes reproducteurs (les gonades). Il ne peut donc pas être transmis d'une génération à l'autre. Enfin, l'ARN étranger injecté est instable et ne reste donc pas longtemps dans l'organisme : il produit juste ce qu'il faut de protéine Spike pour entraîner le système immunitaire à réagir en cas d'infection « naturelle » par le virus, avant d'être éliminé (**Martinon, 2021).**

III.Les effets secondaires des vaccins COVID-19 :

III.1. Effets sur l'organisme :

III.1.1. Effets indésirables les plus fréquents des vaccins contre la COVID-19 :

Comme tout vaccin, les vaccins contre la COVID-19 peuvent provoquer des effets indésirables ; la plupart sont d'une intensité légère ou modérée et disparaissent d'eux-mêmes en quelques jours. Comme le montrent les résultats des essais cliniques, des effets indésirables plus graves ou plus durables sont possibles. Les vaccins font l'objet d'une surveillance continue pour détecter les événements indésirables. Les effets indésirables associés aux vaccins anti-COVID-19 qui ont été rapportés étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée et n'ont pas duré plus de quelques jours. Les effets indésirables typiques sont les suivants : douleur au point d'injection, fièvre, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons et diarrhée. La probabilité que l'un de ces effets indésirables survienne après la vaccination varie selon le vaccin concerné. Les vaccins contre la COVID-19 ne protègent que contre le virus SARS-CoV-2. Il est donc toujours important de se maintenir en forme et en bonne santé.

I.1.1.Effets indésirables moins fréquents :

Après l'administration du vaccin, la personne vaccinée doit être invitée à rester 15 à 30 minutes sur le lieu de la vaccination afin que des agents de santé soient disponibles en cas de réaction immédiate. Les personnes devront alerter leurs prestataires de soins de santé locaux si elles ressentent à la suite de la vaccination des effets indésirables inattendus ou d'autres événements de santé – tels que des effets indésirables qui durent plus de trois jours. Les effets indésirables moins fréquents rapportés pour certains vaccins contre la COVID-19 comprenaient des réactions allergiques sévères telles que l'anaphylaxie ; toutefois, cette réaction est extrêmement rare. Les autorités

nationales et les organismes internationaux, dont l'OMS, surveillent de près l'apparition de tout effet indésirable inattendu suite à l'utilisation des vaccins contre la COVID-19.

I.1.2.Effets indésirables à long terme :

Les effets indésirables surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'administration d'un vaccin. Depuis que le premier programme de vaccination de masse a commencé au début du mois de décembre 2020, des centaines de millions de doses vaccinales ont été administrées et il n'y a pas eu d'effets indésirables signalés au-delà de quelques jours. On s'est inquiété du fait que les vaccins contre le COVID-19 pouvaient rendre les gens malades de la COVID-19. Mais aucun des vaccins approuvés ne contient le virus vivant qui provoque la COVID-19, ce qui signifie que les vaccins anti-COVID-19 ne peuvent pas rendre malade de la COVID-19. Après la vaccination, il faut généralement quelques semaines pour que l'organisme développe une immunité contre le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19. Il est donc possible qu'une personne soit infectée par le SARS-CoV-2 juste avant ou après la vaccination et qu'elle tombe quand même malade de la COVID-19. Cette situation est due au fait que le vaccin n'a pas encore eu le temps de conférer une protection. Ressentir des effets indésirables après avoir été vacciné signifie que le vaccin fonctionne et que votre système immunitaire réagit comme il faut. Les vaccins sont sans danger, et en vous faisant vacciner, vous protégerez contre la COVID-19 (***).

III.2. Réactions immunitaires :

La partie immunogène **S** du SARS-CoV-2 dans le vaccin est exprimée dans la conformation trimérique de pré-fusion ; la séquence codante n'est 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. Le vaccin COVID-19 agit en préparant le corps à se défendre contre le COVID-19. Une fois administré, le vaccin délivre le gène du SRAS-CoV-2 dans les cellules du corps. Les cellules vont utiliser le gène pour produire la protéine de pointe. Le système immunitaire de la personne le reconnaîtra alors protéine étrangère et produire des anticorps et activer les lymphocytes T pour l'attaquer. Si, plus tard, la personne entre en contact avec le virus SARS-CoV-2, son système immunitaire reconnaîtra et être prêt à défendre le corps contre lui, L'adénovirus contenu dans le vaccin ne peut pas se reproduire et ne provoque pas de maladie. Les sujets commencent à être protégés environ 3 semaines après la première dose du COVID-19 Vaccine. Néanmoins, ils ne seront pas protégés de façon optimale avant un délai de 15 jours suivant l'administration de la seconde dose. Comme pour tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées pour le COVID-19 vaccin Astra-Zeneca ne soient pas toutes protégées , des AcN dirigés contre S (ou contre le RBD) associées à des réponses

cellulaires de type Th1, mais non de type Th2. De plus les vaccins devraient utiliser une formulation capable d'induire rapidement des taux élevés d'AcN avec un ratio AcN/Ac totaux le plus élevé possible afin de minimiser les risques d'exacerbation de la maladie. Il serait préférable d'éviter les adjuvants inducteurs de réponses de type Th2, comme tout vaccin, les vaccins contre le COVID-19 peuvent provoquer des effets indésirables typiques sont les suivants : douleur au point d'injection, fièvre, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons et diarrhée **(Graham et *al.*, 2020).**

III.3.Les réactions allergiques :

Pour tout médicament, on ne peut exclure le risque de faire une réaction allergique. Dans le cas des vaccins contre le Covid-19, ce risque est très faible, expliqué par **(Allali, 2021) (**dans certains cas, il peut y avoir une réaction allergique, généralement légère. Elle est principalement liée aux conservateurs du vaccin : le polyéthylène glycol (PEG), le polysorbate et le trométamol. En raison d'un faible risque de réaction allergique immédiate, il est demandé de surveiller le patient durant les quinze minutes suivant l'injection du vaccin. La réaction qui pourrait se produire dans ce laps de temps consiste en de l'urticaire (plaques rouges), une difficulté à respirer et parfois une perte de connaissance. D'après les observations actuelles, ce type de réaction généralisée est rare : il arrive moins de cinq fois par million d'injections (******).**

III.4. Les risques d'inflammation cardiaque (myocardite ou péricardite) avec les :

Dans très rares cas de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la membrane entourant le cœur) ont été signalés après la deuxième dose de vaccins à ARNm COVID-19. La myocardite et la péricardite peuvent être causées par de nombreux facteurs, notamment des infections, des virus, des médicaments et des facteurs environnementaux. Les données actuellement disponibles suggèrent qu'il existe également une relation potentielle entre ces symptômes et les vaccins à ARNm. Des cas ont été principalement signalés chez des hommes plus jeunes âgés de 12 à 29 ans (40,6 cas de myocardite par million de secondes doses), par rapport aux femmes du même groupe d'âge (4,2 cas par million de secondes doses) **(OMS, 2021).**

III.5.Les vaccins COVID-19 provoquent des caillots sanguins :

Après étude, des chercheurs allemands auraient trouvé une cause, qui reste encore à être confirmée, à ces caillots sanguins à risque de déclencher des thromboses, qui peuvent se déclarer de façon rare, chez des patients vaccinés pour la Covid-19 avec Astra-zeneca ou le vaccin Janssen (**Marschalek, 2021).**

Pour se développer, l'anti-virus doit être introduit dans les cellules. Des parties de la protéine du virus, lorsqu'elles sont introduites dans le noyau de la cellule, ne se lieraient pas à la membrane qui l'entoure. Ce sont ces extraits de protéines qui s'échappent de la membrane qui seraient responsables thromboses chez certaines personnes en entrainant une réaction immunitaire (compter un patient sur 100 000 environ).

Cela pourrait expliquer que cet effet secondaire ne se note pas autant avec les vaccins Pfizer et Moderna puisque ces derniers sont des vaccins à ARN Messager, une technique qui ne fait pas passer la protéine dans la cellule en passant par le fameux noyau.

Les chercheurs auraient déclaré être en contact avec le laboratoire Johnson&Johnson fabricants du vaccin Jonhnson à adénovirus afin d'optimiser le sérum pour éviter cette fuite des parties de protéines. Astra-zeneca n'aurait pas encore répondu à sa demande.

Le vaccin permet d'induire une réponse immunitaire et créer des anticorps c'est-à-dire des cellules qui défendent l'organisme du virus. Le but est de prévenir les formes graves de Covid-19. Mais **il arrive que le produit provoque une réaction immunitaire excessive**. Certains anticorps vont alors détruire les plaquettes sanguines, des cellules jouant un rôle important dans la coagulation. Le taux de plaquettes chute. On parle alors de thrombopénie. Malgré leur baisse progressive, les plaquettes se rassemblent, ce qui entraîne **la formation de caillots dans le sang**. C'est la thrombose veineuse.

Le très grand risque est que le caillot bouge dans le réseau sanguin et **provoque une** embolie pulmonaire, qui peut *"être mortelle si la thrombose n'est pas diagnostiquée à temps"* (****).

III.6. Les vaccins COVID-19 provoquent le syndrome de Guillain-Barré :

Le syndrome de Guillain-Barré est une maladie rare dans laquelle le système immunitaire d'une personne attaque les nerfs, provoquant une faiblesse musculaire, des picotements et/ou une perte de sensation dans les bras et/ou les jambes. La plupart des personnes touchées se rétablissent complètement. Bien que ces cas se soient produits après la vaccination, il n'est pas encore possible de dire s'ils étaient liés ou causés par les vaccins, ou s'ils étaient une coïncidence. Les avantages de la

vaccination contre le Covid-19. De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré survenus dans les 42 jours suivant la vaccination avec les vaccins Astra-Zeneca (227 cas de SGB avaient été signalés par l'UE/EEE à l'EMA au 27 juin 2021) et Janssen (100 cas de SGB , la FDA des États-Unis a annoncé 22 juillet et a noté qu'au 30 juin, 100 cas de SGB) **(OMS, 2021).**

B. Matériel et Méthodes :

Cette étude vise à mesurer l'association entre les vaccins contre le COVID-19 à ARNm et le risque de patologies dans le monde. En utilisant les données d'hospitalisation pour ces évènements et de vaccination COVID-19 au niveau mondial, nous comparons les risques de survenue des pathologies entre les personnes exposées et non exposées aux vaccins. L'étude vise également à estimer cette association en fonction de l'âge et du sexe, ainsi que selon le rang de la dose de vaccin (première dose ou deuxième dose).

I.Design de l'étude :

Pour chaque pathologie, nous avons mené une étude de type castémoins appariés au sein de l'ensemble de la population âgée de 5 à plus de 70ans ans.

II.Source de données :

L'étude a été réalisée à partir des données de l'OMS et 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). Les données d'hospitalisation proviennent du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Fast Track collecté et restitué par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Les témoins sont issus d'une sélection aléatoire sur l'ensemble des bénéficiaires du SNDS. Les informations sur l'exposition aux vaccins, spécialité et date d'administration, ainsi que les nombres de vaccins administrés en population ont été obtenues de la base des données nationales pseudonymisées VAC-SI mise à disposition par l'Assurance Maladie. Les antécédents de test PCR ou antigénique positif pour l'infection par le SARS-CoV-2 ont été identifiés à partir de la base SI-DEP consolidée par l'Assurance maladie.

III.Définitions des cas et des témoins :

Les cas ont été identifiés comme tous les sujets hospitalisés avec un diagnostic de pathologie entre le 2020 -2022. Le début de la période d'étude a été choisi pourcoïncider avec l'élargissement de la vaccination aux sujets de moins de 50 ans.

La date index correspond à la date d'hospitalisation du cas. Chaque cas a été apparié à 10 témoins, sélectionnés de façon aléatoire parmi l'ensemble des personnes n'ayant pas eu de diagnostic de myocardite ou respectivement de péricardite durant la période d'étude et vivantes à la date index. L'appariement a été fait sur l'âge, le sexe et le département du cas. Chaque témoin ne pouvait être apparié qu'à un seul cas.

C. Résultats et Discussion :

I. Les vaccins :

En 2021, le large déploiement d'un nouveau type de vaccins à la technologie disruptive (vaccins à ARN messager – ARNm) visant à contrôler la pandémie de Covid-19 a mobilisé nos activités de pharmacovigilance. Leur profil de sécurité suscite les interrogations des professionnels et du public. Exceptionnellement, nous limitons cette année notre revue de pharmacovigilance à ces vaccins à ARNm pour répondre aux préoccupations des praticiens confrontés aux questions ou aux possibles effets indésirables vaccinaux (EIV) de leurs patients.

Après un rappel sur la composition, la biologie, le développement et le suivi postmarketing des vaccins ARNm utilisés en Suisse, le Comirnaty de Pfizer/BioNTech et le Spikevax de Moderna (initialement COVID-19 Vaccine Moderna), nous résumons les principales connaissances accumulées à ce jour sur leur tolérance et leurs effets indésirables.

II.Élaboration et mécanisme d'action :

L'induction d'une réponse immune adaptative (cellulaire et humorale) suite à l'administration d'ARNm est démontrée depuis 1995. Dès 2013, des essais cliniques sont entrepris avec des vaccins à ARNm (rage, Zika, Influenza, néoplasies…) et plusieurs difficultés liées à leur instabilité et à leur immunogénicité sont surmontées.

Le vaccin renferme de l'ARNm encapsulé au sein de nanoparticules lipidiques (70-100 nm):[1] le Spikevax (100 µg/dose) en contient 3 fois plus que le Comirnaty (30 µg/dose). Un vaccin à ARNm présente plusieurs avantages par rapport aux vaccins traditionnels: rapidité de conception (66 jours entre le séquençage du SARS-CoV-2 et l'élaboration d'un vaccin), facilité d'adaptation en cas de mutations, production aisée ne nécessitant pas d'adjuvant ou de cellules vivantes, minimisant ainsi les risques liés aux vecteurs (bactérie, virus) ou aux allergènes (œuf).

III. ARNm vaccinal :

Le gène de la protéine immunogène à cibler est isolé in vitro sous forme de brin d'ADN, puis intégré au génome de bactéries qui se répliquent, fournissant de multiples copies qui sont ensuite extraites et purifiées. Cet « ADN source » sert de matrice à une ARN-polymérase qui les transcrit in vitro en une grande quantité d'ARNm. Puis, des processus enzymatiques ajoutent une série d'éléments clés à cet ARNm: deux sites de régulation de la traduction pour les ribosomes (UTR) (partiellement issu du gène de l'α-globine), une queue de poly-A (répétition d'adénosines) prolongeant sa persistance, et une coiffe déterminant sa localisation cytosolique et ralentissant sa dégradation.

À l'échelle génomique, la séquence native d'ARNm est remaniée afin de limiter son potentiel immunogène délétère, sa dégradation précoce et l'induction de mécanismes de « silence » réduisant sa traduction: l'uridine (U) est substituée par la pseudouridine (y), une haute teneur en U indiquant une intrusion génomique étrangère et surstimulant les récepteurs Toll-Like (TLR) des endosomes. Les suites de bases peu courantes dans les cellules eucaryotes sont remplacées par des codons synonymes plus usuels, utilisant préférentiellement les bases G et C qui favorisent une traduction efficace.

Au niveau des acides aminés, la protéine de surface Spike codée dans le vaccin diffère de la version Spike naturelle par deux acides aminés proline, qui évitent son repliement sur elle-même et stabilisent la configuration la plus immunogène.

V.Nanoparticules lipidiques et excipients :

À l'état libre, l'ARNm est très rapidement dégradé par les ribonucléases extracellulaires. Cette difficulté a été surmontée en l'encapsulant au sein de nanoparticules lipidiques (NL). En plus de le protéger, celles-ci facilitent son passage intracellulaire par endocytose. Les NL cationiques, constituées de divers lipides (phospholipides, phosphatidylcholines, cholestérol et lipide- polyéthylène-glycol), incorporent facilement l'ARNm et surmontent la charge cellulaire négative. Leur développement remonte à plus de deux décennies et leur sécurité est connue. Les NL utilisées dans les vaccins Comirnaty et Spikevax sont très similaires. Elles sont en suspension dans de l'eau additionnée de saccharose (antiagrégant), de sel, de

potassium en faibles quantités (maintien d'un pH neutre) et, pour le Spikevax uniquement, de trométamol (tampon TRIS (trisaminométhane)). De très rares réactions anaphylactiques peuvent être induites par le polyéthylène-glycol (PEG) contenu dans les 2 vaccins, voire par le trométamol. La question d'une sensibilisation ultérieure au PEG demeure débattue.

L'ARNm étant intrinsèquement immunogène, il ne nécessite pas d'adjuvant spécifique. Le vaccin ne contient ni métaux lourds ni conservateurs, ce qui impose sa conservation au froid et son utilisation dans les heures suivant l'ouverture.

VI. La réponse vaccinale et ses imprévus :

Les NL subissent une endocytose dans des cellules immunitaires présentatrices d'antigènes proches du site d'injection, mais également des cellules musculaires. L'ARNm libéré déclenche un « signal de danger » initiant une réponse inflammatoire, tout en gagnant le cytoplasme où il est traduit en protéine Spike par les ribosomes. Des antigènes viraux issus de cette protéine sont exposés par les complexes majeurs d'histocompatibilité de types I et II, déclenchant les mécanismes de l'immunité adaptative cellulaire et humorale (**figure 03**). Cette réponse produit une prolifération lympho-plasmocytaire oligoclonale et une sécrétion d'anticorps anti-Spike mesurables, dont le titre atteint un pic 2 à 3 semaines après la seconde injection puis décline lentement. Des lymphocytes T spécifiques et des lymphocytes B mémoire se différencient également.

Comme pour tous les vaccins, la production de cette réponse immunitaire est susceptible d'entraîner des effets collatéraux. Classiquement, des EIV peuvent ainsi résulter: a) d'une réactogénicité non spécifique exagérée chez des individus éventuellement prédisposés (fièvre, asthénie, myoarthralgies, adénopathies); b) d'une réaction immunitaire déviée vers une allergie immédiate (urticaire, angiœdème, anaphylaxie); c) de la production accidentelle d'anticorps ayant une réactivité croisée envers des structures de l'organisme (polyradiculo névrite, vasculite, encéphalite réactionnelle, etc.); d) de dépôts de complexes immuns à action pro-inflammatoire (maladie sérique, épidermolyse toxique) et e) de la réactivation d'une maladie autoimmune sous-jacente à la faveur de la stimulation immunitaire (lupus, polyarthrite, thyroïdite, sclérose en plaques, etc.), voire de la révélation d'une affection jusque-là latente. On rappellera que ces accidents immunitaires surviennent aussi suite à des

viroses: en particulier, d'innombrables complications de ce type sont rapportées après une maladie Covid-19.

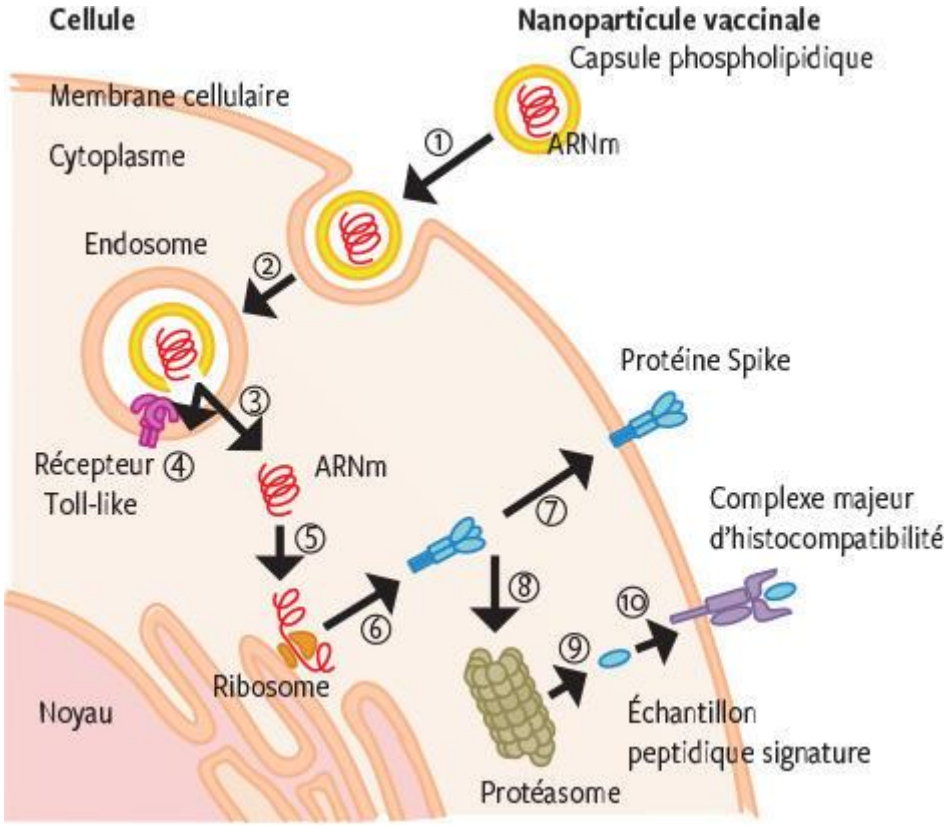


Fig 03 : Action biologique schématisée du vaccin.

Les nanoparticules vaccinales chargées d'ARNm pénètrent dans les cellules présentatrices d'antigène par endocytose (1). Les endosomes (2) relâchent l'ARNm (3), dont la présence est captée par les récepteurs Toll-Like (4) qui déclenchent un signal de danger et une cascade inflammatoire (immunité innée). L'ARNm est traduit par les ribosomes (5) qui produisent la protéine virale Spike (6), laquelle rejoint la surface de la cellule (7). Elle subit une dégradation dans le protéasome (8) en fragments peptidiques signatures (9) présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (10) aux lymphocytes effecteurs de la réponse immunitaire spécifique (immunité adaptative).

ARNm: acide ribonucléique messager.

VII.Développement clinique et suivi de sécurité :

L'efficacité vaccinale après deux doses des vaccins à ARNm a été évaluée à environ 95 % selon les études de phase III des fabricants, pour les premiers variants identifiés.[2,3] Les études observationnelles de terrain confirment ces résultats, avec cependant un déclin progressif de l'efficacité, les 2 vaccins restant toutefois efficaces à plus de 85 % pour les formes sévères de l'infection après 6 mois. En Suisse, la première autorisation à durée limitée du Comirnaty a été délivrée le 19 décembre 2020, une année après l'identification du virus, un délai jugé court pour estimer la sécurité vaccinale.

Durant le développement, un processus d'autorisation par évaluation continue (rolling submission) a permis à Swiss medic d'évaluer les données des essais de phases II et III en temps réel. L'autorisation à durée limitée, délivrée en cas de besoin sanitaire non couvert et de rapport bénéfice/risque jugé favorable, oblige le fabricant à fournir à intervalles réguliers les données d'essais cliniques poursuivis durant la phase IV selon un plan de gestion du risque (risk management plan) préétabli. Cette situation inédite crée une monographie dynamique qui évolue rapidement selon les nouvelles observations de la vaccinovigilance.

VIII. Pharmacovigilance vaccinale (vaccinovigilance) :

La vaccinovigilance diffère de la pharmacovigilance classique car un vaccin vise à prévenir un risque qui ne se réalise pas forcément au niveau individuel. Son rapport risque/bénéfice s'évalue tant à l'échelle individuelle que collective. La vaccination à large échelle en un temps minimal nécessite une importante réactivité du système de surveillance. En plus des données de sécurité dues par le fabricant, la vaccinovigilance utilise des données issues d'annonces de cas spontanées par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) et les patients eux-mêmes. Une fréquence élevée d'un tableau clinique inattendu survenant peu après la vaccination peut déboucher sur un signal de vaccinovigilance. Un signal est une hypothèse d'un nouveau risque qui reste à confirmer par d'autres méthodes. Les annonces sont en effet sujettes à de nombreux biais et ne couvrent de loin pas tous les événements survenant au sein d'une population, interdisant d'estimer une fréquence de survenue. Il faut

différencier les EIV de manifestations indésirables liées au processus de vaccination (fabrication et manutention des lots, injection…). Les EIV rares ou ne survenant que dans un groupe spécifique sont les plus difficiles à détecter. Des études de pharmacoépidémio logie demeurent requises pour estimer la fréquence d'un événement et confirmer ou infirmer un lien causal (par exemple: études cas-contrôles sur dossiers électroniques ou données d'assurances).

En Suisse, 250 cas d'EIV sont déclarés en moyenne chaque année au centre de pharmacovigilance de Swissmedic. Or, de janvier à novembre 2021, après plus de 11 millions de doses vaccinales, Swissmedic comptabilisait près de 10 000 EIV rapportés, dont 44 % signalés par des médecins,[4] reflétant le rôle essentiel des praticiens dans la vaccinovigilance.

IV.Connaissances actuelles :

Le **tableau IV** énumère les EIV retenus comme avérés pour les vaccins ARNm contre le Covid-19. Ces informations sont issues des analyses des autorités de surveillance, d'une revue de littérature et de notre expérience de centre régional de pharmacovigilance. Dans l'ensemble, la majorité des EIV rapportés (70-75 %) n'ont pas de critère de gravité. Comme souvent en pharmacovigilance, on relève une prédominance féminine (70 %). Les études de sécurité des fabricants à 6 mois[2,3] sont congruentes avec les analyses initiales de phase III et ne montrent pas, à ce stade, de signaux en faveur d'EIV tardifs.

TableauIV: les EIV retenus comme avérés pour les vaccins ARNm contre le Covid-

Tableaux cliniques	Fréquence Comirnaty	Fréquence Spikevax	Délai d'apparition, durée
Anomalies au site d'administration et troubles généraux			
Symptômes au site d'injection (douleur, œdème local)	▲▲▲▲	▲▲▲▲	Le plus souvent 1-2 jours
Réaction au site d'injection (érythème, urticaire, rash)	▲▲▲	▲▲▲	
Prurit au site d'injection	▲▲	▲▲	
Asthénie	▲▲▲▲	▲▲▲▲	Généralement 1-3 jours
Fièvre, frissons	▲▲▲▲	▲▲▲▲	
Hyperhidrose	▲▲	–	
Sudations nocturnes	▲▲	–	
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Lymphadénopathies	▲▲	▲▲▲▲	Localisées ou diffuses
Affections du système immunitaire			
Anaphylaxie	△	△	15-30 minutes postinjection (au plus < 4 heures)
Réactions d'hypersensibilité	△	△	
Angiœdème	⧋	⧋	
Affections du système nerveux			
Céphalées	▲▲▲▲	▲▲▲▲	
Vertiges	▲▲	▲▲	
Hypoesthésie	▲	▲	
Insomnie	▲▲	–	
Malaise	▲▲	–	
Léthargie	▲▲	–	
Paralysie périphérique aiguë (paralysie de Bell)	▲	▲	3 à 5 semaines
Affections cardiaques			
Myocardite	△	△	2 à 14 jours (hommes jeunes)
Péricardite	△	△	
Affections gastro-intestinales			
Nausées	▲▲▲	▲▲▲▲	
Vomissements	▲▲▲	▲▲▲▲	
Diarrhées	▲▲▲▲	▲▲▲	
Inappétence	▲▲	–	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée diffuse	▲▲▲	▲▲▲	
Réaction différée au site d'injection (bras Covid)	▲▲▲	▲▲▲▲	Typiquement 7 jours
Gonflement sur injection d'agents de comblement cosmétique	▲	▲	1 à 2 jours (peut nécessiter des corticoïdes)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgies	▲▲▲▲	▲▲▲▲	
Arthralgies	▲▲▲▲	▲▲▲▲	

Fréquence indicative:▲▲▲▲: très fréquent (≥ 1/10), ▲▲▲: fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), ▲▲: peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100),▲: rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), ⍰: très rare (< 1/10 000),∆: indéterminé (mais plutôt rare), —: non répertorié.

V.Réactogénicité: fréquente

La réactogénicité désigne les effets indésirables précoces (< 7 jours) engendrés par le vaccin, tant locaux (sensibilité, douleur, chaleur, œdème, érythème, etc.) que systémiques (fatigue, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, fièvre, diarrhées, etc.). Les observations de phase III des fabricants concordent avec celles des études observationnelles indépendantes.[8-11]

Les EIV locaux (environ 70 %) sont plus fréquents que les EIV systémiques (environ 50 %). La douleur au point d'injection vient en tête, débutant dans les 24 heures et durant en moyenne une journée. Les EIV systémiques sont surtout une fatigue et des céphalées, durant en général 1 à 3 jours. La seconde dose tend à majorer en fréquence et en intensité surtout les EIV systémiques. Les sujets jeunes (< 55-65 ans) présentent une réactogénicité plus marquée, probablement due à une immunité plus compétente. Un antécédent de Covid-19 n'augmente pas le risque de réactogénicité sévère mais accroîtrait les EIV locaux et systémiques à la première dose.

IX.Vaccins existent contre la COVID-19 :

Plusieurs vaccins contre la COVID-19 ont été homologués par l'OMS (au titre du protocole d'autorisation d'utilisation en situation d'urgence – Protocole EUL). Le premier programme de vaccination de masse a commencé début décembre 2020 et le nombre de doses de vaccin administrées est mis à jour quotidiennement .

Le protocole d'autorisation d'utilisation en situation d'urgence (EUL) de l'OMS détermine si l'utilisation d'un produit peut être recommandée en fonction de toutes les données disponibles sur son innocuité et son efficacité et sur son adéquation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les vaccins sont évalués pour que l'on s'assure de leur conformité aux normes requises de qualité, d'innocuité et d'efficacité à partir des résultats d'essais cliniques et en fonction des processus de fabrication et de contrôle de leur qualité. L'évaluation met en balance la menace induite par la situation d'urgence et les avantages qui découlent de l'utilisation du produit contre des risques potentiels.

Conformément à leur réglementation et à leur législation nationales, les pays sont libres de délivrer des autorisations pour l'utilisation d'un produit de santé en situation d'urgence. Les autorisations nationales d'utilisation d'un produit en situation d'urgence sont délivrées à l'entière discrétion des pays et ne sont pas soumises à l'approbation de l'OMS.

Au 26 novembre 2021, les vaccins suivants avaient obtenu l'autorisation d'utilisation en situation d'urgence :

- Le vaccin Pfizer/BioNTech Comirnaty®, le 31 décembre 2020.
- Les vaccins SII/COVISHIELD et AstraZeneca/AZD1222, le 16 février 2021.
- Le vaccin Janssen/Ad26.COV 2.S mis au point par Johnson & Johnson, le 12 mars 2021.
- Le vaccin anti-COVID-19 de Moderna (ARNm 1273), le 30 avril 2021.
- Le vaccin anti-COVID-19 de Sinopharm, le 7 mai 2021.
- Le vaccin Sinovac-CoronaVac, le 1er juin 2021.
- Le vaccin COVAXIN (BBV152) de Bharat Biotech, le 3 novembre 2021.

Pour en savoir plus :

- Autres produits de vaccination contre la COVID-19 et progression de leur examen réglementaire par l'OMS
- Comment les vaccins sont-ils développés ?
- Fabrication, sécurité et contrôle qualité des vaccins

IX.La différence entre l'immunité acquise après avoir contracté la COVID-19 et celle induite par la vaccination contre cette maladie :

Nous sommes encore en plein processus d'apprentissage pour connaître la durée de l'immunité face à la COVID-19 induite par une infection naturelle ou par la vaccination. Nous commençons désormais à voir s'accumuler des éléments tangibles montrant que l'immunité acquise après avoir contracté la COVID-19 peut être forte. Cependant, le type d'immunité induite par l'infection varie d'une personne à l'autre, ce qui la rend moins prévisible que **l'immunité postvaccinale**. Les scientifiques déploient des efforts considérables pour mieux comprendre ce phénomène.

Ce que nous savons, c'est que la COVID-19 est une maladie potentiellement mortelle susceptible d'avoir des conséquences à long terme. Nous savons également que les vaccins contre la COVID-19 autorisés par l'OMS ont été administrés en toute sécurité à des milliards de personnes. Il est beaucoup plus sûr de se faire vacciner que de prendre le risque de contracter la COVID-19. Faites-vous vacciner dès que votre tour arrive et continuez à faire votre possible pour vous protéger et protéger les autres.

L'OMS continue de mettre à jour ses orientations et ses recommandations à mesure que s'accumulent nos connaissances sur la COVID-19 et sur l'immunité.

X.Effets secondaires signalés après la vaccination :

X.1.Effets secondaires "indésirables" :

Comme tous les médicaments, les vaccins peuvent provoquer des effets secondaires, appelés "indésirables". Selon la définition de l'Agence du médicament, un effet indésirable est une **réaction nocive et non voulue** survenant chez un patient liée ou susceptible d'être liée à un produit alors qu'il est utilisé selon les termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse).

X.2.Effets indésirables graves :

Un effet indésirable grave est "un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entrainant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale".

Tous les effets secondaires graves font l'objet d'une des travaux de recherche 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.

X.3.Combien de temps après la vaccination surviennent les effets secondaires ?

→ **Avec le vaccin de Pfizer-BioNTech** : le délai de survenue médian des effets est d'**un jour,** indique l'ANSM dans le rapport de juillet 2021.

→ **Avec le vaccin de Moderna :** le délai de survenue médian des effets est d'**un à deux jours,** indique l'ANSM dans le rapport du 16 juillet. Les réactions retardées sont bien décrites dans les essais cliniques avec le vaccin. Ils sont en grande majorité non graves, à type de réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection, survenant avec un **délai compris entre 4 et 31 jours après la vaccination** (délai moyen à 8 jours). Depuis le début du suivi, il a été relevé quelques cas de **douleur prolongée au bras vacciné** amenant à une impotence fonctionnelle pouvant durer quelques semaines. Les cas de **myocardites et de péricardites** surviennent principalement **dans les 7 jours** suivant la vaccination (surtout après la deuxième dose).

→ **Avec le vaccin Janssen,** selon l'ANSM ; 49.6% des effets indésirables sont survenus dans les 24 heures suivant l'injection.

X.4.Effets indésirables selon le type de vaccin:© ANSM

a.Effets indésirables du vaccin Pfizer :

Les cas d'effets indésirables observés suite à la vaccination Covid en France sont surveillés par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Au moment de la mise sur le marché, l'ensemble des effets indésirables liés à un médicament comme un vaccin ne sont pas toujours connus *"en particulier les effets rares (<1/1000) ou retardés"* explique l'ANSM. C'est pourquoi, lorsque le médicament arrive sur le marché et devient disponible pour un plus grand nombre de personnes, il continue à être suivi et analysé en permanence compte tenu de l'évolution des connaissances et de son utilisation dans la vie quotidienne. Un comité de suivi hebdomadaire puis bimensuel regroupant l'ensemble des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a été mis en place "pour **surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins** à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées" rassure l'autorité. Les effets indésirables plus ou moins fréquents sont indiqués dans la notice du vaccin.



Fig 04: Pfizer vaccin

→ **Du 27 décembre 2020 au 10 février 2022 :** 89 758 cas d'effets indésirables ont été analysés sur plus de 107 167 500 injections. **La majorité des effets indésirables sont attendus et non graves**, informe l'ANSM. Il n'y a pas eu de nouveau signal identifié sur la période du 14 au 10 février 2022 avec le vaccin Comirnaty.

→ **Après la dose de rappel :** Au 3 février, près de 25,9 millions de doses de rappel ont été administrées depuis le début des rappels vacinaux. Aucun signal spécifique n'a été identifié chez les personnes ayant eu une dose de rappel. Le profil des effets indésirables rapportés est similaire à celui des effets indésirables rapportés lors de la primo-vaccination.

→ **Chez les 5-11 ans :** depuis le 20 décembre 2021, la vaccination chez les enfants (5-11 ans) est possible avec le vaccin Comirnaty. Au 3 février 2022, plus de 350 000 doses ont été administrées. Au total, 48 cas d'effets indésirables dont 4 graves d'évolution favorable ont été rapportés après la vaccination. Aucun signal spécifique n'a été identifié chez les enfants

→ **Chez les 12-18 ans :** depuis le 15 juin 2021, la vaccination chez les jeunes (12-18 ans) est possible avec le vaccin Comirnaty. Au 3 février 2022, plus de 9,7 millions de doses ont été administrées. Au total, 2 650 cas dont 718 cas graves ont été rapportés après la vaccination. Les cas de PIMS ((syndrome inflammatoire multi-systémique pédatrique) sont toujours sous surveillance. Au vu des données analysées, le profil de sécurité du vaccin Comirnaty chez les jeunes de 12 à 18 ans est comparable à celui des adultes

→ **Chez les femmes enceintes et allaitantes :** au 10 février, les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. Les données actuelles ne permettent pas de conclure que ces événements sont liés au vaccin, d'autant que

des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas et qu'il s'agit d'un évènement relativement fréquent en population générale (de 12 à 20 % des grossesses selon les études). Par ailleurs, 3 études récentes (**Zauche et *al.*, 20 ??)** n'ont pas retrouvé de lien entre les fausses couches spontanées et les vaccins à ARNm contre le Covid-19. Ainsi, le lien avec le vaccin ne peut pas être établi.

Tableau V: Effets indésirables du vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech - Novembre 2021 ©

Comme après toute vaccination, la personne ayant reçu le vaccin peut ressentir des effets indésirables. Dans le cadre des essais cliniques, plusieurs effets indésirables ont été recensés à différentes fréquences :

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents (≥1/10) Généralement d'intensité légère à modérée et disparaissant quelques jours après la vaccination. *A noter que la fréquence des réactions systémiques, et particulièrement de la fièvre, de la fatigue et des maux de tête, est plus importante lors de l'administration de la 2e dose par rapport à la 1re dose.*	Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)
	Réactions systémiques : - fatigue - céphalées - myalgies - frissons - arthralgies - fièvre - diarrhée
Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) Intensité légère à modérée survenus quelques jours après la vaccination	Réaction locale : réaction au site d'injection (rougeur)
	Réaction systémique : nausées, vomissements
Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) Survenus quelques jours après la vaccination	- Douleur aux extrémités - Lymphadénopathie - Insomnies - Malaise - Prurit au site d'injection - Réactions d'hypersensibilité (rash, prurit) - Hyperhydrose - Sueurs nocturnes - Diminution de l'appétit - Léthargie - Asthénie
Réactions rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	- Urticaire - Angio-oedème Quatre cas de paralysie faciale (paralysie de Bell) sur 22 000 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivi la vaccination (de 3 à 48 jours). Dans la majorité des cas, la paralysie a disparu au bout d'une semaine spontanément ou sous traitement approprié.
Autres effets indésirables rapportés	Des réactions anaphylactiques et des myocardites/péricardites ont été rapportées **avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).** **- Gonflement étendu du membre vacciné** **- Gonflement du visage**

ANSM

b. Effets secondaires du vaccin Moderna :

Dans le communiqué annonçant la validation du vaccin Moderna (renommé Spikevax en juin 2021) dans l'Union européenne le **6 janvier 2021,** l'Agence européenne du médicament (EMA) a rapporté les effets secondaires observés lors du plus vaste essai clinique mené en phase 3 sur 30 351 personnes âgées de 18 à 94 ans. Les **plus courants** étaient "généralement **légers ou modérés** et se sont améliorés quelques jours après la vaccination". Il s'agissait notamment de **douleur** au site d'injection (92 %), **fatigue** (70 %), céphalées (64,7 %), **douleurs musculaires** et articulaires (myalgie (61.5%)/arthralgie (46.4%)), **frissons** (45,4 %), nausées/vomissements (23 %), fièvre (15,5 %), **gonflement au site d'injection** (14,7 %) et rougeur (10 %). "Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés", note Moderna dans sa notice et "une incidence plus élevée de certains effets indésirables observée dans les groupes d'âge plus jeunes".



Fig 05: Moderna vaccin

→ **Du 19 janvier 2021 au 10 février 2022** : 21 611 cas d'effets indésirables ont été analysés sur plus de 23 075 900 injections. *"Un grand nombre de cas concernent des réactions retardées locales non graves"* indique l'ANSM. Il n'y a pas eu de nouveau signal identifié sur la période du 14 au 27 janvier 2022 avec le vaccin Spikevax, ajoute l'agence.

→ **Après la dose de rappel :** au 3 février 2022, plus de 11,4 millions de doses de rappel ont été administrés depuis le début des rappels vacinaux. Aucun signal spécifique n'a été identifié chez les personnes ayant eu une dose de rappel. Le profil des effets indésirables rapportés est similaire à celui des effets indésirables rapportés lors de la primo-vaccination.

Nouveaux événements sur la période à surveiller

→ **Hémophilie acquise :** un total de **5 cas** ont été rapportés depuis le début de la vaccination. Ces cas sont survenus chez 2 femmes et 3 hommes (âge médian 76 ans) dans un délai de 2 à 67 jours après l'injection. Trois cas ont eu une évolution favorable ou sont en cours de rétablissement et 2 cas sont non encore résolus. A ce jour, le lien avec le vaccin ne peut être établi mais devant la rareté de cet effet et les cas présents dans la littérature ces événements feront dorénavant l'objet d'une surveillance particulière.

→ **Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)** : un total de 8 cas ont été rapportés depuis le debut de la vaccination. Ces cas sont survenus chez 4 femmes et 4 hommes (âge médian 71 ans) dans un délai de 3 à 59 jours après l'injection. Sept cas ont connu une évolution favorable ou sont en cours de rétablissement et 1 cas est non encore résolu. A ce jour, le lien avec le vaccin ne peut être établi mais devant la rareté de cet effet et les cas présents dans la littérature ces événements feront dorénavant l'objet d'une surveillance particulière.

→ **Chez les femmes enceintes et allaitantes :** les fausses couches spontanées représentent la majorité des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Les données actuelles ne permettent pas de conclure que ces événements sont liés au vaccin, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas et qu'il s'agit d'un évènement relativement fréquent en population générale (de 12 à 20% des grossesses selon les études). Par ailleurs, 3 études récentes (Zauche & al, Kharbanda & al et Magnus & al) n'ont pas retrouvé de lien entre les fausses couches spontanées et les vaccins à ARNm contre le Covid-19. Ainsi, le lien avec le vaccin ne peut pas être établi. Nouveaux événements sur la période à surveiller : Aucun nouveau signal identifié sur la période Evènements déjà sous surveillance :

Tableau VI: Effets indésirables du vaccin Moderna - Novembre 2021

Comme après toute vaccination, la personne ayant reçu le vaccin peut ressentir des effets indésirables.
Dans le cadre des essais cliniques, plusieurs effets indésirables ont été recensés à différentes fréquences :

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents (≥1/10) Généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissant en quelques jours après la vaccination *A noter qu'à l'exception des lymphadénopathies, la fréquence des réactions systémiques très fréquemment rapportées est plus importante lors de l'administration de la 2e dose par rapport à la 1re dose.*	Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)
	Réactions systémiques : - fatigue - céphalées - lymphadénopathie - nausées / vomissements - myalgies - frissons - arthralgies - fièvre
Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) D'intensité légère à modérée, survenus quelques jours après la vaccination	Réaction locale : - Eruption cutanée - Erythème au site d'injection - Urticaire au site d'injection - Rash au site d'injection - Réaction retardée au site d'injection
Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) Survenus quelques jours après la vaccination	- Prurit au site d'injection - vertiges
Réactions rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	- Trois cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) sur 15 185 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivis la vaccination (de 22 à 32 jours après la 2e dose). - Gonflement du visage. Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée respectivement 1 et 2 jours après la vaccination. - Hypoesthésie
Autres effets indésirables rapportés	Des réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques et des myocardites/ à péricardites ont été rapportées **avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**.

© ANSM

b.Effets indésirables du vaccin Astrazeneca :

Le vaccin Astrazeneca-Oxford est autorisé le 29 janvier 2021 par l'Agence européenne du médicament et administré en France depuis le **6 février**. La grande majorité des cas d'effets indésirables concerne des **syndromes pseudo-grippaux, souvent de forte intensité (fièvre élevée, courbatures, céphalées)**. L'**ANSM conseille de privilégier l'utilisation du paracétamol** à la dose la plus faible et le moins longtemps possible. Le signal sur les évènements **thromboemboliques** atypiques avec le vaccin Vaxzevria a fait l'objet de premières **conclusions au niveau européen**. Le **résumé des caractéristiques du produit et la notice ont été actualisés** afin d'inclure les effets indésirables "très rares" de type syndrome thrombotique thrombocytopénique et troubles de la coagulation. Ces syndromes nécessitent une prise en charge médicale spécialisée rapide.



Fig 06: Asrazaneca vaccin

→ **Du 6 février 2021 au 10 février janvier 2022 :** 28 764 cas d'effets indésirables ont été analysés sur plus de 7 853 900 injections. La grande majorité de ces cas concerne des **syndromes pseudo-grippaux**, souvent de **forte intensité** (fièvre élevée, courbatures, céphalées). En cas de fièvre et/ou de douleurs, l'ANSM conseille de **privilégier l'utilisation du paracétamol à la dose la plus faible** et le moins longtemps possible.

→ **Syndromes pseudo-grippaux :** l'EMA a conclu à l'existence d'un lien entre le vaccin Vaxzevria et la survenue de syndrome pseudo-grippaux. La mention de cet effet indésirable figure dans le RCP et la notice de ce vaccin.

→ **Risque d'embolie et de thrombose :** le nombre de cas d'embolies pulmonaires **(471 cas)** et de **thromboses veineuses profondes** sans embolie pulmonaire **(491 cas)** déclarés après une vaccination par Vaxzervia est **"légèrement**

supérieur dans les 2 semaines suivant la vaccination, au nombre de cas que l'on pourrait attendre dans la population générale" rapporte l'ANSM le 27 janvier. "Ce risque, s'il existe, semble modéré et inférieur à celui induit par la Covid-19. Ces effets font l'objet d'un signal potentiel."

→ **Risque d'infarctus du myocarde :** 86 cas d'infarctus du myocarde ont été déclarés depuis le début du suivi, dont 61 dans les 15 jours suivant une vaccination. L'âge médian est de 63 ans. "Si le nombre de cas observés par la pharmacovigilance n'est pas supérieur à celui attendu en population générale, cet effet fait tout de même l'objet d'un signal potentiel en raison d'un risque légèrement augmenté".

→ **Risque de pseudopolyarthrites rhizoméliques** : 27 cas ont été déclarés après une vaccination par Vaxzevria. Ces événements, jusqu'alors sous surveillance, constituent désormais un **signal potentiel.** L'amélioration des symptômes est très rapide sous corticothérapie

Tableau VII: Effets indésirables du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca- Décembre 2021

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents (≥1/10)	Réaction locale : réaction au site d'injection (sensibilité, douleur, chaleur, prurit, ecchymoses au site d'injection)
	Réactions systémiques : - céphalées - fatigue - nausées - malaise - myalgies - état fébrile - arthralgies - frissons
Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Réaction locale : réaction au site d'injection (gonflement, érythème)
	Réaction systémique : - vomissements - maladie pseudo grippale - diarrhées - asthénie - fièvre - douleurs dans les extrémités - thrombocytopénie
Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	- Douleurs abdominales - Lymphadénopathie - Hyperhidrose - Urticaire - Diminution de l'appétit - Prurit - Léthargie - Etourdissements - Eruption cutanée - Somnolence
Très rares (≤ 1/10 000)	- Réaction systémique : syndrome thrombotique thrombocytopénique* *Des cas sévères et très rares ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agit de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles. - Syndrome de Guillain-Barré
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	- Anaphylaxie - Hypersensibilité - Fuites capillaires - Angio-oedème

d.Effets secondaires du vaccin Janssen

Le vaccin Janssen des laboratoires Johnson&Johnson a été autorisé par l'Agence européenne du médicament le 11 mars 2021 et est administré dans les pharmacies françaises depuis le 24 avril sous les mêmes conditions que le vaccin d'AstraZeneca (plus de 55 ans). L'essai clinique de phase 3 mené sur près de 44 000 personnes a montré des **effets secondaires "généralement légers ou modérés** et disparus quelques jours après la vaccination" indiquait l'Agence dans son communiqué. Les plus courants étaient la douleur au site d'injection, les maux de tête, la fatigue, les douleurs musculaires et les nausées. La réactogénicité était généralement d'intensité plus faible et rapportée moins fréquemment chez les adultes plus âgés (≥ 65 ans) au cours des essais cliniques. Le RCP du vaccin liste les effets indésirables possibles par fréquence



Fig 07 : Janssen vaccin.

→ **Du 24 avril 2021 au 10 février 2022 :** l'ANSM rapporte 1 375 cas d'effets indésirables sur plus de 1 082 400 injections. La majorité des effets indésirables sont non graves, attendus et d'évolution favorable, en particulier des effets de réactogénicité (par exemple des **malaises**).

→ **16 cas d'infarctus du myocarde** ont été déclarés depuis le début du suivi, chez 12 hommes et 4 femmes d'âge moyen de 58,5 ans. Parmi eux, 12 avaient des facteurs de risque cardiovasculaire, 2 n'en avaient pas et 2 n'étaient pas renseignés. Si le nombre de cas observés par la pharmacovigilance n'est pas supérieur à celui attendu en population générale, cet effet fait tout de même l'objet d'un signal potentiel en raison d'un risque légèrement augmenté. Ces données sont partagées au niveau européen avec l'EMA.

→ **Thromboses associées à une thrombocytopénie :** 4 cas ont été rapportés chez des patients cinquantenaires et un quarantenaire, dont deux de moins de 55 ans ont été observés depuis le début du suivi. Trois patients ne sont pas rétablis au moment de la déclaration et l'évolution est favorable pour le quatrième cas.

Tableau VIII: Effets indésirables du vaccin Janssen- Décembre 2021 ©

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents (≥1/10) Généralement d'intensité légère à modérée et disparaissant quelques jours après la vaccination.	Réaction locale : douleur au site d'injection
	Réactions systémiques : - céphalées - nausées - myalgies - fatigue
Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) Intensité légère à modérée survenus quelques jours après la vaccination	Réaction locale : réaction au site d'injection (gonflement, érythème)
	Réactions systémiques : - toux - arthralgie - fièvre - frissons
Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) Survenus quelques jours après la vaccination	- Tremblement - Eternuement - Douleur oropharyngée - Rash - Hyperhydrose - Faiblesse musculaire - Extrémités douloureuses - Dorsalgie - Asthénie - Malaise - Paresthésie
Réactions rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	- Hypersensibilité - Urticaire - Lymphadénopathie - Hypoesthésie - Acouphènes - Vomissements
Très rares (≤ 1/10 000)	- Réaction systémique : thrombose en association avec une thrombocytopénie* *Des cas sévères et très rares de thrombose en association avec une thrombocytopénie ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agit de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles. - Syndrome de Guillain-Barré
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	- Anaphylaxie - Syndrome de fuite capillaire

III.4.Événements graves post vaccination :

a-Thromboses avec thrombocytopénie suivant l'immunisation à la COVID-19 avec un le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca/COVISHIELD :

b-Syndrome de Guillain-Barré (SGB) après l'administration du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca/COVISHIELD contre la COVID 19 :

Après une analyse des cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) déclarés en Europe, l'Agence européenne du médicament a considéré le 22 juillet 2021 qu'il existe un lien possible avec le vaccin **Janssen** (108 cas dans le monde au 30 juin 2021) et Vaxzevria **(AstraZeneca). Le RCP de ces vaccins mentionnent désormais ce risque.** L'EMA considère que l'**effet secondaire est "très rare"**. Aucune association n'a été identifiée entre le SGB et les vaccins COVID-19 Comirnaty et Spikevax (Moderna). L'apparition de symptômes évocateurs doivent amener à consulter sans attendre un médecin. Les symptômes à surveiller incluent :

- vision double ou difficulté à bouger les yeux
- difficulté à avaler, à parler ou à mâcher
- problèmes de coordination et instabilité
- difficulté à marcher
- sensations de picotements dans les mains et les pieds
- faiblesse dans les membres, la poitrine ou le visage
- problèmes de contrôle de la vessie et de la fonction intestinale.

c-Myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de l'enveloppe du cœur) suivant la vaccination avec des vaccins à ARN messager :

Au niveau européen, des cas de **myocardite** ont été signalés après la vaccination avec Comirnaty et Spikevax. Ces manifestations sont reconnues comme un **effet indésirable des vaccins à ARNm** par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Les myocardites sont considérées comme un effet indésirable **pouvant survenir très rarement** suite à une vaccination par Comirnaty ou Spikevax. En France, EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique ANSM-Cnam) a conduit une étude qui a confirmé "l'existence d'un risque peu fréquent de myocardite et péricardite **dans les 7 jours suivant une vaccination** contre la

Covid-19 avec un vaccin ARNm (Comirnaty et Spikevax) chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, **particulièrement chez les jeunes de 12 à 29 ans.** Ce risque est **plus élevé avec le vaccin Spikevax**." Ce risque apparaît plus marqué chez les jeunes hommes de moins de 30 ans après la deuxième dose mais est **aussi augmenté chez les femmes de moins de 30 ans** après la deuxième dose. Le **risque de péricardite apparait lui aussi plus marqué après le vaccin Spikevax** chez les personnes de moins de 30 ans, en particulier après la deuxième dose qui serait à l'origine d'un excès de cas atteignant de l'ordre de 18 par un million de doses chez les jeunes hommes. Cette étude confirme également l'**évolution clinique favorable** des cas de myocardite et péricardite suite à la vaccination. A ce jour, la seule hypothèse évoquée par les autorités serait la **concentration plus élevée d'ARN dans Spikevax (100 microgrammes d'ARN contre 30 microgrammes dans le vaccin Pfizer)**. Ces nouvelles données ne remettent pas en cause à ce jour le rapport bénéfice/risque des vaccins contre la Covid-19 pour les autorités sanitaires françaises.

Depuis juillet 2021, les myocardites et les péricardites sont considérées comme des effets indésirables pouvant survenir suite à une vaccination contre le COVID-19 par un vaccin à ARN messager (Pfizer-BioNTech ou Moderna), notamment chez les hommes jeunes. Des données récentes suggèrent que le risque de myocardite et péricardite pourrait être plus élevé après le vaccin Moderna, particulièrement après la seconde dose, qu'après vaccination par le vaccin Pfizer-BioNTech. L'objectif de ce travail était de mesurer l'association entre les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna et le risque de myocardite et péricardite à l'échelle de l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France.

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). Tous les cas d'hospitalisation pour myocardite ou péricardite survenus entre le 15 mai et le 31 aout 2021 parmi l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France ont été inclus. Chaque cas a été apparié à 10 témoins de même âge, sexe et département de résidence. Les risques de survenue d'une hospitalisation pour myocardite ou péricardite ont été comparés entre les personnes exposées et non exposées aux vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna, séparément par sexe et par classe d'âge, par des modèles de régression logistique conditionnelle ajustés sur les antécédents de myocardite ou péricardite dans les 5 ans

précédents, l'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 dans le mois précédent et l'indice de défavorisation sociale.

Un total de 919 cas de myocardites (âge médian de 26 ans, 21% de femmes) et 917 cas de péricardites (âge médian de 34 ans, 38% de femmes) sont survenus parmi des personnes âgées de 12 à 50 ans en France pendant la période d'étude. Ces cas ont été appariés respectivement à 9190 témoins (pour la myocardite) et 9170 témoins (pour la péricardite).

Globalement, la vaccination par les vaccins Pfizer BioNTech et Moderna était associée à une augmentation des risques d'hospitalisation pour myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination. L'association avec le risque de myocardite apparaît particulièrement marquée chez les jeunes hommes de moins de 30 ans, en particulier au décours de la deuxième dose du vaccin Moderna (Odds-Ratio ajusté (OR) 79,8 ; intervalle de confiance à 95% [29,8-213,4]), conduisant à un excès de cas atteignant de l'ordre de 132 par un million de doses dans cette tranche de la population. Dans une moindre mesure, le vaccin Pfizer-BioNTech apparaît également associé à une augmentation du risque de myocardite parmi les hommes de moins de 30 ans (OR 2,1 [1,3-3,5] et 3 cas en excès par un million de doses pour la première dose ; OR 10,9 [7,6-15,8] et 27 cas en excès par un million de doses pour la deuxième dose), et une association avec la première dose du vaccin Moderna, bien que non statistiquement significative, ne peut être exclue (OR 2,1 [0,6-7,3]) en raison d'un manque de puissance statistique. Bien que la survenue d'une myocardite soit moins fréquente que chez les hommes, ce risque est également augmenté chez les jeunes femmes de moins de 30 ans après la deuxième dose des deux vaccins (OR 11,4 [4,5-28,6] et 4 cas en excès par un million de doses pour Pfizer-BioNTech ; 40,6 [9,9-166,4] et 37 cas en excès par un million de doses pour Moderna). Le risque de péricardite apparait lui aussi plus marqué après le vaccin Moderna chez les personnes de moins de 30 ans, en particulier après la deuxième dose chez les hommes (OR 15,0 [3,3-68,4] et 18 cas en excès par un million de doses) et après la première dose chez les femmes (OR 27,9 [2,4-328,0] et 6 cas en excès par un million de doses).

L'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable, avec une durée d'hospitalisation de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne. Sur la période étudiée, aucun décès n'a été rapporté parmi les personnes hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite suite à la vaccination.

Par ailleurs, une infection par le SARS-CoV-2 dans le mois précédent était également associée, dans les analyses multivariées, à la survenue d'une myocardite (OR 7,9 [5,0-12,3]) et à la survenue d'une péricardite (OR 3,9 [2,3-6,6]).

En conclusion, cette étude confirme l'existence d'un risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination contre la Covid-19 avec un vaccin ARNm (Pfizer BioNTech et Moderna) chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, particulièrement les jeunes de moins de 30 ans. Ce risque est plus élevé avec le vaccin Moderna. Cependant, le nombre de cas attribuables aux vaccins apparaît peu fréquent au regard du nombre de doses administrées. Cette étude confirme également l'évolution clinique favorable des cas de myocardite et de péricardite suite à la vaccination.

d-Syndrome de fuite capillaire suivant la vaccination avec le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca/COVISHIELD :

Aucun cas signalé en France à ce jour. L'EMA a conclu que le vaccin Janssen peut entraîner de façon extrêmement rare un syndrome de fuite capillaire et a considéré que le vaccin Janssen ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été mis à jour avec ces informations.

Toute personne vaccinée doit immédiatement contacter un médecin si, dans les jours suivants la vaccination, elle présente l'un des symptômes suivants associé à une sensation de faiblesse (liée à une tension artérielle basse) : gonflement rapide des bras et des jambes, prise de poids soudaine.

e-Paralysie faciale (paralysie de Bell):

f- Troubles menstruels après la vaccination :

Le 21 décembre 2021, l'ANSM a rapporté **3 870 cas de troubles menstruels** déclarés chez des femmes vaccinées avec Comirnaty de Pfizer depuis le début suivi dont **89 graves** (2,3%). L'**âge médian est de 33 ans** avec un **délai de survenu médian inférieur à 7 jours** dans 57,4% et compris entre 8-15 jours dans 14,4 % des cas suivant la vaccination pour les cas de saignements. Ces effets sont survenus **aussi bien après la première injection (47,7%),**

qu'après la deuxième injection (42,2%). Pour 178 cas, les troubles menstruels sont survenus à la fois après la première et la deuxième injection. Les **effets se manifestent principalement de deux manières** : par des saignement anormaux (les métrorragies, ménorragies) et par des **retards de règles et aménorrhées**. Il s'agit majoritairement d'évènements de courte durée et spontanément résolutifs. "Les données disponibles ne permettent pas de déterminer le lien direct entre le vaccin et la survenue de ces troubles du cycle menstruel. Ces évènements restent sous surveillance." **562 cas de troubles menstruels** ont par ailleurs été notifiés chez des femmes vaccinées avec Spikevax de **Moderna** depuis le début suivi dont **29 graves** au 4 novembre 2021. L'âge médian est de **27 ans** avec des délais de survenus médian de 3 jours suivant la vaccination pour les cas de saignements. Ces effets sont survenus à plus de 46 % après la première injection, et plus de 47 % après la deuxième injection. Les effets les plus notifiés sont les saignements (ménorragie/métrorragie), les aménorrhées et les retards de règles.

→ **Conduite à tenir pour les femmes concernées selon l'ANSM :** Les troubles du cycle (aussi appelés anomalies du cycle) sont des irrégularités du cycle menstruel. Ils peuvent affecter à la fois la fréquence et l'intensité des saignements : les règles peuvent être irrégulières, douloureuses (dysménorrhée), trop abondantes ou trop prolongées (ménorragie) ou absentes (aménorrhée). Il est également possible que des saignements surviennent entre deux cycles (métrorragie). **Si ces troubles menstruels persistent sur plusieurs cycles ou si elles en ressentent le besoin, consulter un médecin**.

→ **Conduite à tenir pour les professionnels de santé :** Devant tout symptôme de troubles menstruels :

- Si la patiente prend un traitement hormonal : vérifier qu'il n'y a pas eu de mauvaise observance ou des vomissements qui pourraient être à l'origine d'une interruption de la prise du traitement ;
- Si la patiente ne prend pas de traitement hormonal ou s'il n'y pas eu d'interruption de traitement : vérifier qu'il ne s'agit pas d'une symptomatologie aigue ; vérifier l'absence de grossesse (retard de règles, saignements itératifs) ; garder en tête la possibilité que la patiente développe une maladie gynécologique (syndrome des ovaires polykystiques, hyperprolactinémie…) de manière concomitante à la vaccination. Si les symptômes

persistent dans le mois suivant, il est nécessaire de lancer des investigations pour envisager une telle pathologie sous-jacente.

g.Effets secondaires chez la femme enceinte :

Les femmes enceintes peuvent se faire vacciner contre le Covid. Il n'y a pas de contre-indications. Selon les données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM du 27 décembre 2020 au 13 janvier 2022 :

► **Les fausses couches spontanées** représentent la majorité des effets indésirables enregistrés. "Les données actuelles ne permettent pas de conclure que ces événements sont liés au vaccin, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas et qu'il s'agit d'un évènement relativement fréquent en population générale (de 12 à 20 % des grossesses selon les études), rappelle l'ANSM. Par ailleurs, 3 études récentes (Zauche & al., Kharbanda & al. et Magnus & al.) n'ont pas retrouvé de lien entre les fausses couches spontanées et les vaccins à ARNm contre la Covid-19. Ainsi, **le lien avec le vaccin ne peut pas être établi.**"

► **24 cas de contractions utérines ont été déclarés après la vaccination avec Comirnaty de Pfizer** depuis le début du suivi sont rapportés le 13 janvier. La grande majorité des cas sont **survenus dans un délai inférieur ou égal à 3 jours** après l'injection. Parmi l'ensemble des cas, 12 sont survenus après la première injection, 11 après la deuxième injection et 1 cas était non renseigné. "Parmi les 24 cas, 13 ont une chronologie compatible avec le rôle du vaccin et aucun facteur de risque de contractions utérines identifié. Le nombre de cas de contractions utérines rapportés reste très faible. De plus, parmi les cas qui pourraient suggérer un lien avec la vaccination, l'évolution a été favorable. Les données de la littérature sont assez limitées sur ce sujet" argue l'ANSM. Cet événement continue de faire l'objet d'une surveillance attentive commune aux vaccins ARNm mais "ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque largement en faveur de la vaccination des femmes enceintes, quel que soit le trimestre, au regard des risques en cas d'infection au Covid-19 pour la mère et l'enfant à naitre".

► **5 cas de contractions utérines ont été déclarés après avec la vaccination avec Spikevax de Moderna** depuis le début du suivi. Pour ces 5 cas, les contractions utérines sont survenues dans un délai inférieur ou égal à 3 jours. Trois cas sont survenus après la première

injection et 2 cas après la deuxième injection. "Parmi les 5 cas, 3 ont une chronologie compatible avec le rôle du vaccin et aucun facteur de risque de contractions utérines identifié." Les conclusions de l'ANSM sont similaires à celles de Pfizer.

h.Effets secondaires chez les jeunes :

Chez les 5-11 ans : Au 3 février 2022, plus de 350 000 doses ont été administrées. Au total, 48 cas d'effets indésirables dont 4 graves d'évolution favorable ont été rapportés après la vaccination.

Chez les 12-18 ans : Au 3 février 2022, plus de 9,7 millions de doses ont été administrées. Au total, 2 650 cas dont 718 cas graves ont été rapportés après la vaccination.

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance : **9 cas de PIMS** ont été déclarés depuis le début du suivi. Ils sont survenus chez des personnes de 12 à 16 ans , 8 garçons et 1 fille dans des délais allant de 4 jours à 42 jours. 5 cas sont survenus après la première dose et 4 cas après la deuxième dose. L'ensemble des cas sont rétablis. Cet événement continue de faire l'objet d'une surveillance particulière.

i. Impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus :

Dans le cadre du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la COVID-19, une surveillance pharmaco-épidémiologique est mise en œuvre par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE (GIS ANSM-CNAM) **(Jérémie Botton et al .,2021)**.

La vaccination contre la COVID-19 a débuté le 27 décembre 2020 chez les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et résidents en services de longs séjours (notamment EHPAD, USLD). À partir du 18 janvier, elle a ciblé l'ensemble des personnes de 75 ans et plus, et celles souffrant de pathologies à haut risque, quel que soit leur âge. Pour l'ensemble de ces personnes, les vaccins préconisés initialement étaient ceux à ARNm, majoritairement celui de Pfizer/BioNTech, plus rarement celui de Moderna dont les doses disponibles étaient moindres.

EPI-PHARE a conduit un travail visant à quantifier la différence d'incidence d'hospitalisation pour COVID-19 chez les sujets vaccinés au cours des deux premiers mois de vaccination par rapport aux sujets non vaccinés. Ce travail a utilisé les données de la base VAC-SI1 couplée au système national des données de santé (SNDS2). Le suivi des événements a été arrêté au

20 mars ; en effet, le dernier lot des données hospitalières provenant du PMSI3, mis à disposition le 10 mai 2021, contenait les données d'hospitalisation jusqu'à fin mars, et nous souhaitions avoir un recul de 10 jours minimum du fait de l'enregistrement des hospitalisations au moment de la sortie du séjour. À noter que pour les séjours hospitaliers du mois de mars, les hospitalisations de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) et des hospices civils de Lyon (HCL), ainsi que de plusieurs autres structures hospitalières n'avaient pas été implémentées dans la base de données, résultant en un taux d'exhaustivité d'environ 2/3 pour les données d'hospitalisation du mois de mars.

Pour ce travail, nous avons construit une cohorte de sujets de 75 ans et plus. Nous avons identifié les sujets vaccinés à une date donnée en commençant le 27 décembre 2020, jusqu'au 24 février 2021 (60 jours d'inclusion). Nous avons constitué des trios, en appariant chronologiquement chaque sujet vacciné à deux sujets non vaccinés à la date de vaccination, et qui étaient de mêmes âge (même année de naissance), sexe, région administrative et type de résidence (EHPAD et USLD avec/sans PUI, pharmacie à usage intérieur). Les sujets non vaccinés (témoins) ne pouvaient être appariés qu'à une seule personne vaccinée. Si un sujet témoin était vacciné au cours du suivi, le suivi était aussitôt arrêté pour l'ensemble du trio auquel il appartenait, puis il était de nouveau éligible pour être inclus dans la cohorte en tant que vacciné.

L'événement d'intérêt était la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19 au cours du suivi. Chaque sujet a été suivi jusqu'à la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19, du décès de la personne ou de la fin du suivi au 20 mars 2021. L'incidence des événements a été étudiée selon les fenêtres de temps suivantes : de la date d'injection de la 1re dose de vaccin jusqu'à la fin du suivi, de la date d'injection de la 1re dose jusqu'au 13e jour, du 14e jour jusqu'à l'injection de la 2nde dose, de la 2nde dose jusqu'à la fin du suivi, et du 7e jour après la 2nde dose jusqu'à la fin du suivi. Pour l'analyse du 14e jour jusqu'à l'injection de la 2nde dose, les sujets vaccinés n'ayant pas reçu de 2nde dose après 6 semaines (42 jours) ont été censurés à cette date.

Au total, 1 422 461 sujets vaccinés (soit 89% du nombre total de sujets vaccinés enregistrés dans VACSI sur la période) et 2 631 108 témoins ont été inclus, avec un suivi total médian respectivement de 40 jours [Etendue interquartile, EIQ, 19 à 55] et 38 jours [EIQ, 17 à 54]. Le suivi à partir du 7e jour après la 2nde dose était respectivement de 18 jours [EIQ, 9 à 28] et 17

jours [EIQ, 9 à 28], avec un suivi maximum de 66 jours. Parmi les vaccinés, 92% l'avaient été par le vaccin Pfizer/BioNTech. Chez les sujets qui avaient reçu deux doses, le délai médian entre les doses était de 28 jours [EIQ, 26 à 30].

Après appariement sur âge, sexe, région et type de résidence, les sujets présentaient des fréquences de comorbidités antérieures au suivi relativement comparables entre vaccinés et non vaccinés (tableau 1). Le risque d'être hospitalisé pour COVID-19 entre la date d'injection de la 1re dose de vaccin et la fin du suivi était inférieur chez les sujets vaccinés par rapport aux non vaccinés (tableau 2, Hazard Ratio et intervalle de confiance à 95% ; HR=0,41 ; IC 95% = 0,38 à 0,44), soit une réduction de risque (1-HR) de 59% (IC 95% = 56% à 62%). La réduction de risque était la plus forte à partir du 7e jour suivant la 2nde dose (HR=0,13 ; 0,11 à 0,17 soit une réduction de 87%; 83% à 89%) et était moindre entre le 14e jour après la 1re dose et l'administration de la 2nde dose (HR=0,67 ; 0,61 à 0,75). La réduction de risque après 7 jours post-2nde dose était plus marquée chez les personnes âgées de moins de 85 ans par rapport à celles âgées de 85 ans et plus (HR=0,09 ; 0,06 à 0,13 versus HR=0,19 ; 0,14 à 0,26). En restreignant l'analyse aux sujets vaccinés par le vaccin Pfizer/BioNTech, les résultats étaient très similaires (HR=0,14 ; 0,11 à 0,18). Des analyses préliminaires sur le risque de décès par COVID-19 après 7 jours post-2nde dose montrent une réduction de risque chez les vaccinés de 91% [87% - 94%].

Ces premiers résultats nécessiteront d'être actualisés lorsque nous disposerons dans le SNDS des données sur l'ensemble des séjours hospitaliers (en particulier des données du mois de mars pour l'APHP et les HCL). Cependant, l'absence d'exhaustivité des données d'hospitalisation en mars conduit à sous-estimer le nombre d'événements survenus parmi les vaccinés et les non vaccinés de manière très probablement non différentielle, ce qui ne devrait pas modifier l'estimation de la réduction de risque. De plus, l'analyse devra être réitérée sur la base d'un suivi plus prolongé afin de mesurer l'impact à plus long terme de la vaccination sur le risque de formes graves de COVID-19.

En conclusion, ces premiers résultats mettent en évidence l'effet majeur de la vaccination sur la réduction du risque de formes graves de COVID-19 en France avec, sur ce critère, une réduction de risque estimée à 87% [IC 95%=83% à 89%] parmi les premières personnes vaccinées, âgées de 75 ans et plus.

j. Syndrome de Parsonage-Turner (névralgie amyotrophiante) :

Les CRPV rapporteurs ont effectué une nouvelle analyse des cas déclarés depuis le début de la vaccination suite à l'évaluation effectuée dans le rapport 18 publié le 24 septembre 2021. Au total, 43 cas de syndrome de Parsonage-Turner ont été déclarés, dont 27 sur la période. Tous les cas rapportés ont été revus et analysés avec un expert neurologue, ce qui a permis de ne pas inclure dans cette analyse 18 cas car certains éléments sont manquants. Parmi les 25 cas restants, 7 sont survenus après la première dose, 14 après la deuxième dose, et 4 cas après le rappel. Sur ces 25 cas 9 cas sont rétablis ou en cours de rétablissement, 14 sont non rétablis, l'un est rétabli avec des séquelles et l'information n'est pas connue dans un cas. De plus, on dénombre 8 cas de forme particulière, soit dans leur expression clinique (une forme focale, une forme atypique, une forme débutante), soit dans leur contexte de survenue (une rechute chez une personne avec antécédent de Parsonage-Turner, dont elle avait totalement récupéré) ; un cas rapporte un syndrome de cas de Parsonage-Turner controlatéral du bras vacciné, un cas concerne un syndrome de Parsonage-Turner survenant dans un contexte de post-partum (période considérée comme à risque d'une telle pathologie), 2 cas mentionnent l'existence d'un traumatisme. En complément de l'existence de cas similaires en relation à d'autres vaccins et des données de la littérature, cette nouvelle analyse confirme que le rôle du vaccin ne peut être exclu et qu'il s'agit d'un signal potentiel. Ces nouvelles informations seront partagées au niveau européen.

k.Hémophilie acquise (cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII) :

Les CRPV rapporteurs ont effectué une nouvelle analyse des cas déclarés depuis le début de la vaccination. Au total, 18 cas d'hémophilie acquise ont été analysés (10 femmes, 8 hommes, moyenne d'âge 75 ans), dont 2 sur la période. Les manifestations cliniques sont principalement des hématomes multiples et/ou des ecchymoses. Ils sont survenus pour 5 cas lors de la première dose, pour 12 cas lors de la deuxième dose, et pour un cas après la dose de rappel. Tous ces cas ont nécessité un traitement en urgence au sein de services hospitaliers spécialisés. Trois cas ont été d'évolution fatale. Au vu de cette analyse, le comité considère de nouveau que le rôle du vaccin ne peut être exclu et qu'il s'agit d'un signal potentiel. Ces nouvelles informations seront partagées au niveau européen.

l. Hypertension artérielle :

Les données recueillies sur la période n'apportent pas d'élément nouveau concernant le signal relatif à cet effet. Ces cas d'hypertension artérielle continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et sont partagés au niveau européen.

Devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges,…), un contrôle de la pression artérielle devra être envisagé pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire.

m. PIMS (syndrome inflammatoire multi-systémique pédatrique) :

Aucun signal spécifique n'a été identifié chez les jeunes. Au vu des données analysées, le profil de sécurité du vaccin Comirnaty chez les jeunes de 12 à 18 ans reste comparable à celui des adultes. Suivi spécifique des effets indésirables rapportés chez les femmes enceintes et allaitantes - Données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM du 27 décembre 2020 au 10 mars 2022 et transmises aux deux CRPV rapporteurs (Lyon et Toulouse).

Les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. Les données actuelles ne permettent pas de conclure que ces événements sont liés au vaccin, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas et qu'il s'agit d'un évènement relativement fréquent en population générale (de 12 à 20 % des grossesses selon les études). Par ailleurs, 3 études récentes (**Zauche et *al.*, Kharbanda et *al.* et Magnus et *al ; 2020.***) n'ont pas retrouvé de lien entre les fausses couches spontanées et les vaccins à ARNm contre le Covid-19. Ainsi, le lien avec le vaccin ne peut pas être établi.

Suite à la survenue en Norvège de 3 cas d'hémorragies et/ou thromboses cérébrales foetales chez des femmes vaccinées, une revue des cas déclarés en France a été réalisée par les CRPV. A ce jour, 2 cas sont survenus chez des femmes d'une trentaine d'années après une vaccination avec Comirnaty.

La chronologie des effets n'est pas compatible avec la vaccination et aucun autre élément n'indique que ces événements seraient en lien avec le vaccin. Ces événements ne constituent donc pas un signal de sécurité. Ils continueront d'être surveillés tant au niveau national qu'européen dans le cadre du suivi spécifique des femmes enceintes et allaitantes.

n. Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) :

Un total de 8 cas ont été rapportés depuis le debut de la vaccination. Ces cas sont survenus chez 4 femmes et 4 hommes (âge médian 71 ans) dans un délai de 3 à 59 jours après l'injection. Sept cas ont connu une évolution favorable ou sont en cours de rétablissement et 1 cas n'est pas encore résolu. De nouveaux éléments dans les cas précédemment évoqués d'anémies hémolytiques auto-immunes conduisent le comité à considérer que ces événements, jusqu'alors sous surveillance, constituent désormais un signal potentiel.

o. Thrombopénies immunitaires :

l'EMA a conclu à l'existence d'un lien entre le vaccin Janssen et le risque de thrombopénies immunitaires. La mention de cet effet indésirable, accompagnée d'un avertissement pour les professionnels de santé et les patients figure désormais dans le RCP et la notice de ce vaccin.

Si une personne a des antécédents de trouble thrombocytopénique, tels qu'une thrombopénie immunitaire, le risque de survenue de thrombopénie doit être pris en considération avant d'administrer le vaccin et la surveillance de la numération plaquettaire est recommandée après la vaccination

p. Thromboembolie veineuse :

l'EMA a conclu à l'existence d'un lien entre le vaccin Janssen et le risque de thromboembolie veineuse. La mention de cet effet indésirable, figure désormais dans le RCP et la notice de ce vaccin.

C. Conclusion :

Notre étude vise à mesurer l'association entre les vaccins contre le COVID-19 à ARNm et le risque de pathologies dans le monde qui fait pare utilisation des données d'hospitalisation pour ces évènements et de vaccination COVID-19 au niveau mondial . Cette étude permis d'obtenir des informations importantes sur les diffirents types des vaccins étudies et comment elles peuvent réagir avec notre système immunitaire et quelles sont les déférents risque de ces vaccins selon une étude de type cas témoins appariés au sein de l'ensemble de la population âgée de 5 à plus de 70 ans .

L'efficacité après deux doses des vaccins à ARNm a été évaluée à environ 95 % selon les études de phase III des fabricants pour les premiers variantes et 85 % pour les formes sévères de l'infection, mais comme tout les médicaments les vaccins anti covid 19 peuvent exposer des risques pour certaines catégories des personnes , ces risques défini comme des effets secondaires indésirables .

Les données d'hospitalisation de vaccination COVID-19 au niveau mondial éprouvé que chaque type de vaccin peut provoque des différents effets indésirables et réagir a différentes manières avec le système immunitaire chez les patients.

D. Références bibliographique:

A

- **Adios Corona,** un site animé par des chercheurs qui répond à de nombreuses questions
- **Assurance maladie** propose un site très complet sur la COVID-19. En particulier, les fiches « Que faire si j'ai des symptômes évoquant la COVID-19 ? » « J'ai été en contact à risque avec une personne malade du COVID-19 »
- **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses - Point d'information du 18 avril 2019. Site internet : ANSM. Saint-Denis La Plaine (France) ; 2019 [consulté le 20 mai 2019]
- **Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).** Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Site internet : ANSM. Saint-Denis La Plaine (France) ; 2013 [consulté le 20 mai 2019
- **Anses, 2018** : les coronavirus Anses 25juillet 2018 , les corona virus des virus partages par les animeux et les hommes
- Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) 8 novembre 2021

B

- **Brenda,2021** : **Brenda L .tesini professionnels MSD. Septembre 2021** : Coronavirus et syndrome respiratoire aigu sévère (MERS et SRAS)

C

- **Coronavurus TVM, 2019 : chapitre 38 CORONAVIRUS TVM2019** traité de virologie médicale , astridvarbert , meriadeg Ar Gouilh , article scientifiqueparle tout les type de corona virus .

- **CNS, 2020** : Evidence of the covid-19 virus targeting the CNS 13 mars 2020 Preuve du virus COVID-19 ciblant le SNC : distribution tissulaire, interaction hôte-virus et mécanismes neurotropes proposés Abdul Mannan Baig* , Areeba Khaleeq , Ousman Ali, et Hira Syeda

- **Célin petitgas 2021 :** the conversation covid-19 21 janvier 2021 covid 19 et cerveu FRC fédération pour la recharche sur le cerveux .

D

- Déclaration déffet indésirable présumés de vaccins contre le covid 19 évaluées en suisse 8.3.2022 SWISSMEDIC
- Données présentées sont pour la période du **14 décembre 2020 au 3 mars 2022.**

  Source de données : Système d'information pour la protection en maladies infectieuses (SI-PMI), extraction en date du 4 mars 2022 - 00h01 vigie des activités de vaccination contre la covid19 et de suivi des couvertures vaccinales au Québec

E

- Effet secondaire signalés après la vaccination contre la covid au canada https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/sommaire.html
- Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty *Point sur la dose de rappel jusqu'au 3 janvier 2022* CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg
- **Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN® Rapport n°6** : période du 24 septembre 2021 au 30 décembre 2021 CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon

- Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA® Rapport n°17 : période du 24 septembre 2021 au 30 décembre 2021 CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen
- **Enquête de pharmacovigilance des vaccins COVID-19 / Schémas hétérologues Focus n°3 : CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen**
- ***Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA*** *Focus mensuel n°5 Période du 7 janvier au 3 février 2022* ***CRPV de Lille, CRPV de Besançon***
- Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins Covid19 chez les femmes enceintes et allaitantes Rapport N°9 *03/12/2021 au 27/01/2022* CRPV de Lyon - CRPV de Toulouse
- Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) – Premiers résultats 21 mai 2021
- **European Medicines Agency :** 23 April 2021 Corr1 EMA/234525/2021 Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualization

F

- **Frédéric Martinon 2021 : Le 06 déc. 2021 - 16h00 | Par INSERM https://presse.inserm.fr/les-vaccins-a-arnm-susceptibles-de-modifier-notre-genome-vraiment/41781/** Les vaccins à ARNm susceptibles de modifier notre génome, vraiment ?
- **Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, CHU Pitié-Salpêtrière**. Pharmacologie - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Site internet : Chups Jussieu. Paris ; 2007 [consulté le 20 mai 2019

H

- https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus- chinois/thrombose-vaccin-covid)2021; Thrombose et vaccin covid ; Rolf Marschalek. Professor für Pharmazeutische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt/Main. Bestätigte

- **Haute autorité de santé** (HAS) en fait de même.
- **H. Lévesque, 0. Lafont. L'aspirine à travers les siècles** : rappel historique. Rev Med interne. 2000;21(suppl1)8 :17
- https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/side-effects-of-covid-19-vaccines);OMS **31/03/2021**
- https://www.hug.ch/actualite/coronavirus/vaccins-anti-covid-19-quel-;risque-allergique)2021; Dre Danièle Allali ; cheffe de clinique au Service d'immunologie et allergologie des HUG **08/09/2021**
- **https://www.canada.ca/fr.)** ; Govemment of canada ; maladie à coronavirus (covid -19) –Vaccins contre le covid -**19.17/03 /2022**
- https://sante.journaldesfemmes.fr/ **) ; par ; julie kern 2021 Rédactrice scientifique ; des souches bactérienne tout juste découvertes pourraient étre impliquées dans le cancer de la prostate**

- **https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/thrombose-vaccin-covid)2021**; **Thrombose et vaccin covid le 28/05/2021**

- **Hugues Henry Medipedia** : qu'est ce qu'un coronavirus ? article rédiji par hugues henry journaliste santé leur sources est oms .

- https://www.vidal.fr/actualites/24740-vers-un-vaccin-covid-19-les-lecons-du-sras-du-mers-et-des-donnees-recentes-sur-la-reponse-immunitaire-au-sars-cov-2.html Vers un vaccin COVID-19 : les leçons du SRAS, du MERS et des données récentes sur la réponse immunitaire au SARS-CoV-2

I

- **Institut national pour la santé et la recherche médicale** (Inserm) en publie un également
- **Institut pasteur, 2019 : institut pasteur à paris 16 septembre 2019)** .

G

- **Gouvernement** publie également un site dédié à la COVID-19
- **Graham et *al.*, 2020** : VACCINS CONTRE LE SARS-CoV-2 9 JUILLET **2020** UNE STRATEGIE DE VACCINATION

K

- **Kin N .**caractérisation moléculaire intra spécifique et phylogénie comparée de 2Bétacoronavirus de clade A ;HCoVOC43 et BCoV .thèse d'université , Doctorat de l'université Caen Normandie .6novembre 2015
- **Kern, 2020 : julie kern FUTURAA SANTé 1.11.2020 :** une rédictrice scientifique de journale de future santé definition covid 19 corona virus disease 2019
- **ketfi , 2019 – 2020 :** faculté de médcine de stif cours de microbiologie 4 année pharmacie coronaviridae .

M

- **Mayo Clinic ;** 1998-2022 Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER): **Personne responsable et impliquée dans l'écriture de cedossier:Xavier Gruffat (Pharmacien et Rédacteur en chef de Creapharma.ch)**

N

- Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection Articles https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7
- **NYC ;2021** covid -19 vaccins –developpemnt

- **nathalie mayer , 2021** : future santé 8.5.2021 corona virus tout ce que lon sait sur la dispersion des gouttelettes

O

- **OMS 2019 :** les défirent types de corona virus .
- **OMS, 2019** : Comment les vaccins fonctionnent-ils ?
- **OMS, 2019** : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)
- **oms 9 juillet 2020 :** Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l'infection Document d'information scientifique 9 juillet 2020
- **Oms 2021** : https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines L'innocuité des vaccins contre la COVID-19
- **OMS, 2021 :** vaccins et vaccination
- **OMS 9 juillet 202**1 : Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : comment se transmet la COVID-19 ?
- **OMS ; 2022 ;**L'innocuité des vaccins contre le covid 19
- **OMS, 2022** : oms 17 .1.2022 Suivi des variants du SARS-CoV-2
- **OMS2022 :**https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines-safety Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : sécurité des vaccins

R

- **Robin k ,2020 - Le parisien corona virus** : sympthomes complication transsmission et traitment du covid 19 .

S

- Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : le point à l'ATS. E. Lemarié Service de Pneumologie, INSERM EMI-U 0010, 37044 Tours Cedex,

France. Revue des Maladies Respiratoires. Vol 20, N° 5-C2 - novembre 2003. pp. 672.

- Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Statut de la flambée et leçons pour l'avenir, Genève, 20 mai 2003. Organisation mondiale de la santé
- **SFM** société francaise de microbiologie est une association à but non lucratif , fondée en 1937 , régie par la loi de 1901 et reconnue d'utilité depuis 1993 .

T

- **TVM** coronavirus 2019

V

- **Van Doremalen , 2020 :** new england of midcine 17.3.2020 Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1

- **Vidal , 2022** : QU'EST-CE QUE LA COVID-19 ?
- **vaccination-info-service.fr.2020 ;** La vaccination, c'est quoi ? https://www.vaccination-info.be/la-vaccination-c-est-quoi/

W

- . **Wu Y., Ho W., Huang Y., Jin D.Y., Li S., Liu S.L.** SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet.* 2020;395(10228):949–950.
- **Wong G., Liu W., Liu Y., Zhou B., Bi Y., Gao G.F.** MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18(4):398–401.

Z

- **Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., 2019** -A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.