

Ministère de l'Enseignement Supérieur

Et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES

DE BAMAKO



U.S.T.T-B

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FO

FACULTE DE PHARMACIE



N°.....

TITRE

**Etude des effets indésirables du vaccin
COVISHIELD® au Centre Universitaire de
Recherche Clinique (UCRC) du Mali**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 19/1/2023 devant la

Faculté de Pharmacie

Par : M. Séry THERA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

Jury

Président : M. Sékou BAH, Professeur

Membre : M. Loséni BENGALY, Maître de conférences

M. Yeya dit Sadio SARRO, Maître de conférences

Co-directeur : M. Mountaga DIALLO, Médecin

Directeur de thèse : M. Mahamadou DIAKITE, Professeur

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2021-2022

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE / Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH / Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Flabou	Bougoudogo	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie-Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologi
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
15	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
16	Abdourahamane S	MAÏGA	Parasitologie
17	Saibou	MAIGA	Législation
18	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DEDICACES

A Dieu

J'ai eu la foi en Dieu et je me suis confié en lui tout au long de mes études. Dieu m'a toujours donné une réponse positive à mes prières. Les réponses positives de Dieu resteront toujours gravées dans mon cœur. Je dédie ce travail à son nom.

A mon père Bakary THERA

Par ta capacité compréhensive et ta confiance en moi, je me suis bâti jour et nuit pour t'honorer. Ce travail est le fruit de ton encouragement et ta confiance à ma personnalité.

A ma mère Alice KAMATE

Ton amour pour moi ne m'a pas laissé d'autre choix que de me donner pour ce travail. Ton amour, ton financement tes conseils m'ont toujours touché.

A mon amie Fatoumata Inna Traoré

Permetts-moi de ne pas utiliser l'expression « si ce n'est pas toi ce travail n'aurait pas eu lieu ». Ton effort pour moi restera ancré dans mon cœur. Tu es plus qu'une amie.

Remerciement

A tout le personnel de l'UCRC

Pr. Mahamadou DIAKITÉ, Pr. Seydou DOUMBIA, Dr. Mountaga DIALLO, Dr. Ilo DICKO, Dr. Cheick Oumar DOUMBIA, Dr. Ibrahim SANOGO, Dr. Brahima KONATÉ. Vos qualités humaines et votre professionnalisme font de vous l'une des meilleures équipes de recherche au monde. Je vous remercie pour mon initiation à la recherche scientifique.

A mes tontons Djibril Dembélé, Kalifa Eric Dembélé et mon oncle Noé Kamaté

Vous m'avez hébergé comme votre propre enfant. Rien ne m'a manqué chez vous. Vos encouragements, vos bonnes humeurs m'ont toujours donné de l'énergie pour élaborer ce travail.

A mes frères David Seydou, Ibrahim Thimoté

Vous m'avez soutenu financièrement et moralement.

A mes sœurs Elisabète, Samouhan, Bébé ; Tabita ; Bah

Je vous remercie pour toutes vos contributions à la réussite de ce travail.

A mon cousin Abel Kamaté

Tu es pour moi un frère, un ami, un conseiller. Tu as été toujours présent pour moi.

A mes cousins Azère et Pière Kamaté

Un grand merci à vous.

A mes tantes Edvige Koné ; Diariatou Sissoko ; Débora Diarra

Vous avez été toujours présentes pour moi. Vos soucis pour moi m'ont toujours encouragé. Vous avez tout fait pour moi.

A ma cousine Rokia Dembélé et son mari Dembélé

Vous m'avez assisté tout au long de ce travail. Jamais je ne peux récompenser votre bonté.

A mes amies d'UCRC Dr Moulaye Berté, Dr Samou Dembélé, Moussa Ag Mallé, Gaoussou Denso

Pour l'élaboration de ce travail vous m'avez accompagné, encouragé et me soutenu par tous les moyens qui étaient à vos dispositions. Je vous remercie.

A Dr Adrienne Samaké et tout le personnel de la pharmacie Tiessa Etienne

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Vos qualités humaines et la formation professionnelle que j'ai reçu en vous ne me laisse pas indifférent. Je vous remercie pour tout votre soutien financier et morale.

A mes amis Bakary Malick Guindo ; Lassine Traoré ; Amadou Diallo ; Dr Lamine Traoré ; Dr Mariame Bagayoko ; Koudedia Maïga ; DR Nagnouma Souaré ; Aissata Diallo ; Dr Idrissa Dembélé ; Yapin ; Dr Abdoul Coulibaly ; Dr Assana yalcoué ; Dr Madou Diallo ; Dr Clair Koné ; Dr Sirima Samaké, Dr Ibrime ; Bati Kané ; Demba Diarra ; Bandjoukou Diakité(Parti) ; Ally Diallo ; Sada ; Oumar(play 2 Wanin) Solo (play 3 Wanin) ; Seydou. Mes sincères remerciements à tous.

Hommages aux membres de jurys

A notre Maître et président du jury

Professeur Sékou BAH

- Professeur en pharmacologie à la FMOS et FAPH ;
- Titulaire d'un PhD en pharmacologie ;
- Membre du comité technique de pharmacovigilance ;
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;
- Chef de service de la pharmacie hospitalière au CHU du point G ;
- Vice doyen de la faculté de Pharmacie.

Honorable Maître, à travers la dispensation des cours de la pharmacologie en 3^{ème} et 4^{ème} année, nous avons remarqué votre excellence. Nous ne sommes pas du tout été étonné par la simplicité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury de thèse. Veuillez accepter, cher maître nos sentiments de reconnaissance.

A notre Maître et juge

Pr Losséni Bengaly

- Maître de conférences en pharmacie hospitalière à la faculté de pharmacie de Bamako ;
- Spécialiste en pharmacie hospitalière ;
- Secrétaire général du réseau africain de pharmacie hospitalière ;
- Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Gabriel Touré.
- Chef du département de la pharmacie hospitalière du CHU Gabriel Touré.

Honorable Maître ; dès notre stage en pharmacie hospitalier de l'hôpital Gabriel Touré, nous avons remarqué votre simplicité, votre rigueur dans le travail, votre disponibilité permanente pour la formation des étudiants. Nous n'avons pas été surpris que vous ayez accepté de siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et juge

Docteur Yeya dit Sadio Sarro

- Docteur en Pharmacie
- Master en santé publique
- Epidémiologiste au Centre de recherche et Lutte contre la Drépanocytose (CRLD)
- Chercheur au Centre Universitaire de Recherche clinique (UCRC)
- Maître de conférences en Epidémiologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)
- Honorable Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury de cette thèse. La simplicité avec laquelle vous nous avez honorés, vos qualités humaines et scientifiques font de vous un maître exemplaire. Veuillez recevoir, cher Maître, nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Docteur Mountaga DIALLO

- Docteur en Médecine
- Moniteur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)

Cher Maître, Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail. Les mots et expressions nous manquent pour saluer toute la simplicité, l'accueil, votre disponibilité et surtout l'affection que vous nous avez accordé. Que Dieu vous aide dans la suite de vos travaux.

À notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Mahamadou DIAKITÉ

- PharmD, DPhil en Immunologie et Génétique
- Professeur Titulaire en Immunologie et Génétique à la FMOS
- Responsable du Laboratoire Immunogénétique et Parasitologie de ICER-Mali
- Vice-recteur de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)
- Directeur adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)
- Secrétaire Permanent du Comité d'Éthique de la FMOS/FAPH

Cher Maître, vous nous avez fait un immense honneur en acceptant d'encadrer ce travail. Votre accueil, votre disponibilité malgré vos multiples occupations, votre humour, la sérénité de la correction de notre travail font de vous un icône d'un excellent maître. Votre titre n'a jamais été un obstacle pour nous. Cher Maître, nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de tout notre respect et notre remerciement. Seul Dieu pourra vous récompenser pour nous.

Liste des abréviations

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARA2 : antagoniste du récepteur à l'Ang-II

ARN : acide ribonucléique

BCG : vaccin Bilié de Calmette et Guérin

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COVAX : dispositif international visant à garantir un accès équitable aux vaccins COVID-19

COVID- 19: Maladie à coronavirus 2019

CPK : creatine phosphokinase

CSCOM : centre de santé communautaire

I'ICTV : comité international de la taxonomie des virus

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IgM : immunoglobuline M

INF-I : Interféron de type I

LDH : Lactate déshydrogénase

MERS –COV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

NEAR : Réaction d'amplification enzymatique de nickelage ou NEAR

NFS : Numération formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

SARS COV : Syndrome Respiratoire Aigu du Coronavirus

SARS-COV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère du Coronavirus-2

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

TMA : Amplification médiée par la transcription

TMPRSS2 : transmembrane protéase serine

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

UCRC : Centre Universitaire de Recherche Clinique

UNICEF : Fonds des Nations unies pour l'enfance

USA : Etats Unis d'Amérique

USAID : Agence des Etats-Unis pour le développement international

Liste des figures

Figure 1. Dates de découverte des vaccins.....	4
Figure 2. Un coronavirus en microscopie électronique montrant l'aspect en couronne dû à la présence de spicules constitués de la protéine de surface S.	10
Figure3. taxonomie du coronavirus humain basé sur l'ICTV.....	11
Figure 4. Hôtes animaux des HCoV. Les flèches représentent la transmission des coronavirus de leurs hôtes naturels (chauves-souris ou rongeurs) à leurs hôtes intermédiaires (camélidés, civettes, dromadaires, pangolins ou bovins), puis aux humains	12
Figure 5. La représentation schématique d'un betacoronavirus clade A : les protéines S forment une couronne à la surface, une deuxième couronne, l'enveloppe constituée des protéines M et E, la protéine N forme la nucléocapside	13
Figure 6. Schéma montrant l'organisation génomique du Sars-CoV-2	14
Figure7. Test de détection qualitative rapide des IgG et des IgM du SARSCoV-2, et ses différentes interprétations.....	24
Figure 8. Différentes approches pour le développement de vaccins candidats contre le SRAS-CoV-2.....	26
Figure 9 : Répartition selon l'historique médical.....	40
Figure 10. Répartition selon la présence d'effets secondaires.....	40
Figure 11. Répartition selon les effets secondaires.....	41
Figure 12. Régression logistique multiple avec développement d'effets secondaires.....	44

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Liste des tableaux

Tableau I. Classification des vaccins.....	8
Tableau II : Répartition selon l'âge.....	39
Tableau III : Répartition selon le sexe.....	39
Tableau IV : Répartition selon la consommation.....	39
Tableau V : Evaluation de la gravité des effets indésirables.....	42
Tableau VI : Résultat de l'analyse bivariée.....	42

Table des matières

Liste des abréviations	XI
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. OBJECTIF GENERAL	3
2.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES	3
3. GENERALITES	4
3.1. Vaccination et vaccin	4
3.1.1. Historique	4
3.1.2. Phases de développement des vaccins	5
3.1.2.1. Phase I des essais cliniques	6
3.1.2.2. Phase II des essais cliniques	6
3.1.2.3. Phase III des essais cliniques	6
3.1.2.4. Phase IV ou pharmacovigilance	6
3.1.3. Classification des vaccins	6
3.1.3.1. Vaccins vivants atténués	7
3.1.3.2. Vaccins inertes	7
3.1.3.2.1. Vaccins tués à germe entier	7
3.1.3.2.2. Vaccins sous-unitaires	7
3.1.4. Bases immunologiques de la vaccination	8
3.1.5. Adjuvants des vaccins	9
3.1.6. Conservation des vaccins	9
3.2. Notion sur les effets indésirables	9
3.3. COVID-19	10
3.3.1. Définition	10
3.3.2. Rappel historique	10
3.3.3. Classification	11
3.3.4. Origine des coronavirus	12
3.3.5. Structure du virus et organisation génétique	14
3.3.6. Epidémiologie	15
3.4. Maladie COVID-19	16
3.4.1. Voies de transmissions	16
3.4.1.1. Gouttelettes	16
3.4.1.2. Autres voies de transmission	16
3.4.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte	16

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

3.4.3. Cycle de réplication	16
3.4.4. Clinique.....	17
3.4.5.les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.....	18
3.4.5.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule	18
3.4.5.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2	19
3.4.5.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral.....	19
3.4.5.4. Autres stratégies antivirales.....	19
3.5. Diagnostic de l'infection à covid-19	20
3.5.1. Diagnostic moléculaire de l'infection à SARS-COV-2.....	20
3.5.2. Diagnostique sérologique de l'infection à SARS-COV-2	24
3.6. Développement de vaccins covid-19.....	25
3.6.1. Vaccins inactivés.....	27
3.6.1.1. Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Groupe)	27
3.6.1.2. Vaccin Coronavac (Sinovac).....	28
3.6.2. Vaccins à vecteur viral	32
3.6.2.1. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)	32
3.6.2.2. Le vaccin Janssen Ad26.CO2.S (Jonhson& Jonhson) :	35
3.6.2.3. Le vaccin Sputnik (GAMALEYA) :	36
3.6.3. Les vaccins à ARNm	38
3.6.3.1. Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)	38
3.6.3.2-Vaccin ARNm-1273 (NIAID – Moderna)	41
4. METHODOLOGIE.....	43
4.1. Cadre et lieu d'étude	43
4.2. Type et période d'étude	43
4.3. Population d'étude.....	43
4.3.1 Critères d'inclusion.....	43
4.3.2 Critères de non-inclusion	43
4.4. Considérations éthiques.....	44
4.5. Collecte des données	44
4.5.1. Méthodes de collecte.....	44
4.5.2. Outils et collecte des données	44
4.6. Echantillonnage	44
4.7 Traitements et Analyse des données	45
5. RESULTATS.....	46
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	52

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

6.1. Caractéristiques sociodémographiques	52
6.2. Effets indésirables du vaccin COVISHIELD®	52
7. CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET LIMITE	53
7.1. CONCLUSION	53
7.2. RECOMMANDATIONS.....	54
7.3. LIMITE DE NOTRE ETUDE.....	54
8. Références.....	55
9. ANNEXES.....	67
9.1. QUETIONNAIRES.....	67
9.1.1. ENROLLEMENT	67
9.1.2. UCRC-Observationnelle_Post_Vaccinale_COVID-19_SUIVI	71
10. Fiche signalétique.....	77
11. SERMENT DE GALIEN.....	79

1. INTRODUCTION

Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises ont notifié à l'OMS des cas de pneumonie causés par un coronavirus (COVID 19) dans la ville de Wuhan (1). Le virus responsable a été promptement identifié comme un nouveau coronavirus probablement issu d'un virus de chauve-souris, dénommé SARS-CoV-2. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une épidémie mondiale (1). Il y avait un besoin urgent de vaccins préventifs sûrs et efficaces pour enrayer cette pandémie (2).

En conséquence, les vaccins COVID-19 ont été développés à un rythme sans précédent (3). L'aspect critique de tout développement de vaccin est de savoir si les risques de sécurité théoriques sont identifiés et quantifiés par rapport aux avantages potentiels (4). À titre préventif, le vaccin Covid-19 AZD 1222 d'Oxford-AstraZeneca a été développé au Serum Institute of India en tant que vaccin COVISHIELD® (5). Ce vaccin a été vectorisé avec l'adénovirus de chimpanzé et s'est avéré avoir une efficacité moyenne de 70,4 % dans un groupe de pairs (6). Le 05 mars 2021, le Mali a reçu 396.000 doses de vaccin anti-COVID-19 (vaccin AstraZeneca AZD1222 produit par le Serum Institute of India (SII) sous la Facilité COVAX) (7). Bien que cela confère de l'espoir dans le cadre d'une solution à la pandémie, cela soulève également des préoccupations quant à la manière dont les vaccins seront déployés et acceptés. L'un des défis est « l'hésitation vaccinale ». Les effets secondaires des vaccins sont courants, mais les gens réagissent différemment aux différents vaccins. Les effets indésirables prouvent l'efficacité des vaccins et la réaction du système immunitaire (8).

Le profil global d'innocuité du Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 a été établi à partir des résultats d'une analyse intermédiaire des données groupées de quatre essais cliniques menés actuellement au Royaume-Uni (études COV001 et COV002), au Brésil (étude COV003) et en Afrique du Sud (COV005). Après l'administration, les personnes vaccinées pourraient présenter plusieurs effets indésirables en même temps (par exemple, myalgie/arthralgie, maux de tête, frissons, pyrexie et malaise). Comparativement à la première dose, les effets indésirables rapportés après la deuxième dose ont été généralement plus légers et ont été signalés moins fréquemment. Dans le sous-groupe d'analyse COV005, 1736 participants (dont 402 âgés de 65 ans et plus) ont reçu le Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19. Pour l'analyse de la réactogénicité, les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent chez les participants âgés de 18 ans et plus (pourcentage de participants) étaient les suivants : sensibilité au point d'injection (75,3 %), douleur au point d'injection (54,2 %), fatigue (62,3 %), céphalées (57,5 %), myalgie (48,6 %), malaise (44,2 %), pyrexie (33,6 %), frissons (31,9 %), arthralgie (27,0 %) et nausées (21,9 %) (9).

Cependant il y a des effets indésirables qui suscitent des inquiétudes au sein de la communauté mondiale. Cette réactogénicité qui fait la force du vaccin devient finalement son handicap. Sur la notice de COVISHIELD®, 79 participants (0,7%) à l'étude sur les effets indésirables ont subi un effet

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

indésirable grave, la durée médiane du suivi après la 1^{re} dose était de 105 jours (9). Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés après commercialisation. Pour éviter que la force du vaccin ne soit son handicap plusieurs études ont été mener sur les effets indésirables des vaccins contre la COVID-19. Dans la base de données européennes de pharmacovigilance EudraVigilance du 22/8/2022, 35 933 rapports d'effets indésirables sur 9 244 545 de personnes receveurs d'au moins une dose d'un vaccin contre la COVID-19 ont été enregistrés via le formulaire de notification en ligne COVID-19. Parmi ces rapports 61% étaient considérés comme non grave, 32% n'étaient pas capable de travailler ou de quitter le domicile et 7% considérés comme grave (10).

Le vaccin COVISIHELD® étant le premier vaccin reçu par nos autorités sanitaires et utiliser par notre population pour se faire vacciner contre la COVID-19, nous nous avons initié la présente étude au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) avec comme objectif :

2. OBJECTIFS

2.1. OBJECTIF GENERAL

Etudier les effets indésirables survenus pendant les premier 30 jours après la première dose du vaccin COVISHIELD® contre la COVID-19 chez les personnes vaccinées au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC).

2.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer les caractéristiques socio démographiques des personnes vaccinées contre la covid-19 au Centre Universitaire de Recherche Clinique.
- Identifier les effets secondaires du vaccin chez les personnes vaccinées au Centre Universitaire de Recherche Clinique.
- Déterminer la fréquence et la gravité des effets indésirables survenus.
- Déterminer les facteurs de risque associés à l'avènement des facteurs de risques.

3. GENERALITES

3.1. Vaccination et vaccin

La vaccination consiste à introduire dans un organisme en bonne santé une préparation antigénique d'un agent infectieux déterminé (le vaccin) de manière à créer une réponse immunitaire capable de protéger contre la survenue d'une maladie liée à cet agent infectieux(11).

Un vaccin est une préparation biologique administrée à un organisme vivant afin d'y stimuler son système immunitaire et d'y développer une immunité adaptative protectrice et durable contre l'agent infectieux d'une maladie particulière (11).

3.1.1. Historique

Les prémices de la vaccination remonteraient au VII^e siècle de notre ère où des bouddhistes indiens buvaient du venin de serpent afin de « s'immuniser » contre l'effet de cette toxine. Cependant, la pratique de la variolisation date du XVI^e siècle, en Chine. Elle consistait à imbiber un morceau de coton avec du pus tiré de pustules humaines, pour le placer ensuite dans les narines d'un sujet non contaminé ou utiliser des squames à la place de pus ou encore faire porter à un sujet sain des vêtements de malades. Mais la pratique n'a été documentée que vers la fin du XVII^e siècle par le célèbre Dr Zhang Lu en 1695. En 1718, Lady Mary Wortley Montagu, épouse de l'ambassadeur anglais à Constantinople (l'actuelle Istanbul, Turquie), après le décès de son frère suite à la variole, fait inoculer son fils avec succès par le Dr Charles Mitland, chirurgien de l'Ambassade.(12)

En 1721, à son retour à Londres où sévit une épidémie de variole, elle importe la technique en Occident en faisant varioliser sa fille. A la même période, Cotton Mather bravait les interdits en Amérique et utilisait la technique sur son fils en période d'épidémie de variole. En 1758, Francis Home, médecin écossais, eut recours à l'inoculation, un procédé analogue à la variolisation, pour se protéger contre la rougeole. En 1774, Benjamin Jesty, éleveur anglais, réussit à inoculer à sa femme et à ses deux enfants avec succès la vaccine (une forme modérée de la variole affecte le bétail), prélevée sur l'une de ses vaches. Comme d'autres éleveurs, il avait remarqué que les laitiers semblaient protégés contre la variole après avoir contracté la vaccine (12).

Une vingtaine d'années plus tard, en 1796, suivant le même procédé, le médecin anglais Edward Jenner prélève du pus sur les mains d'une fermière atteinte de la vaccine et l'inocule dans les bras d'un petit garçon de 8 ans, James Phillipps qui n'a jamais eu la variole. Malgré le risque, il l'expose à la variole quelques semaines plus tard et l'enfant ne développe pas la maladie. C'est la naissance de la vaccination. Plus tard, Louis Pasteur permet d'étendre ce processus à d'autres maladies comme la rage en particulier. C'est la naissance des vaccins (12).

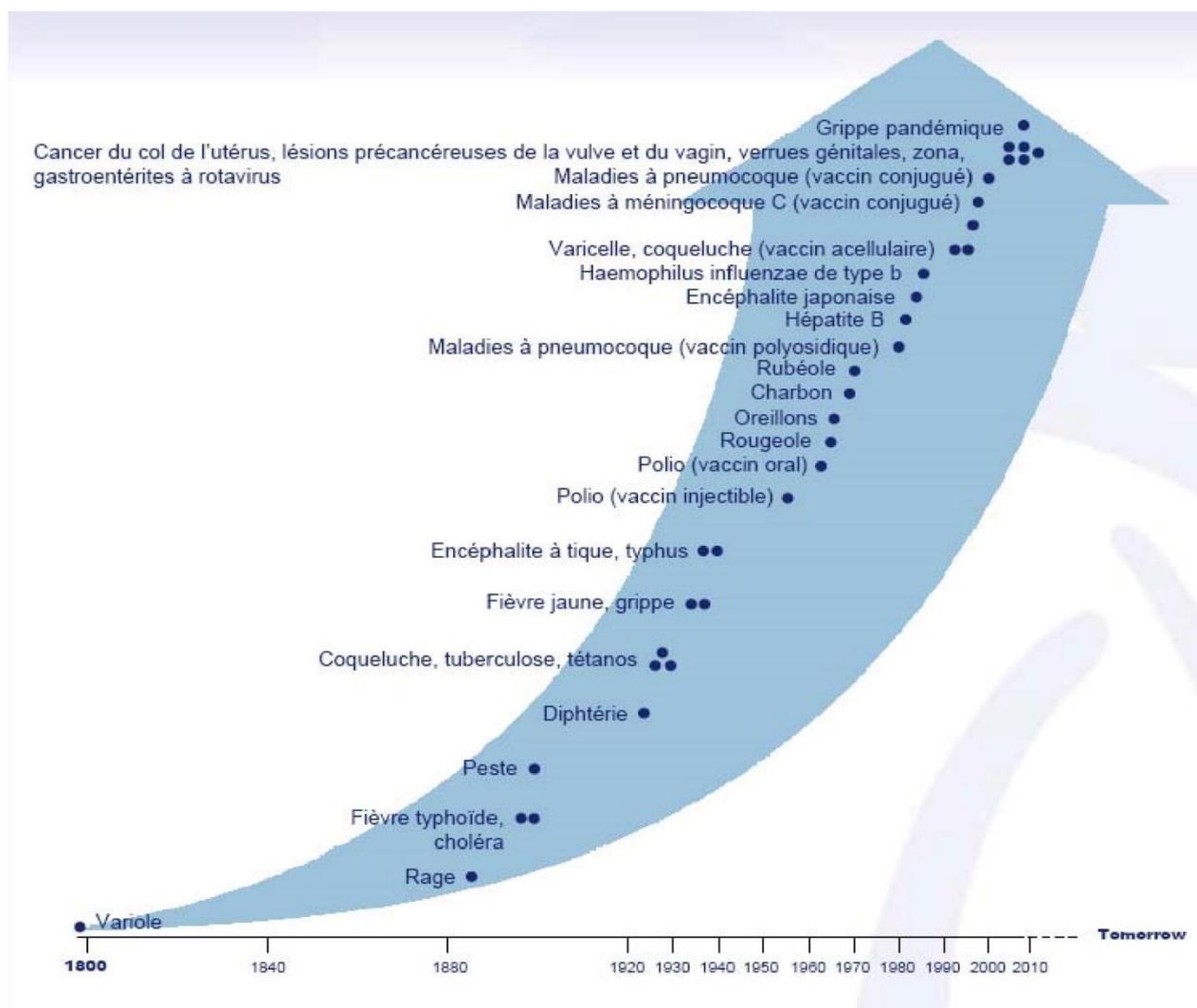


Figure 1. Dates de découverte des vaccins

Source : EVM. Association européenne des producteurs de vaccins

3.1.2. Phases de développement des vaccins

Comme pour tous les médicaments, chaque vaccin doit être soumis à des tests rigoureux et complets pour garantir son innocuité avant de pouvoir être introduit dans le programme de vaccination d'un pays (13).

Chaque vaccin en cours de développement doit au préalable faire l'objet de tests et d'évaluations afin de déterminer quel antigène doit être utilisé pour déclencher une réponse immunitaire. Cette phase préclinique se fait sans test sur l'homme. Un vaccin expérimental est d'abord testé sur des animaux afin d'évaluer son innocuité et son potentiel de prévention des maladies.

Si le vaccin déclenche une réponse immunitaire, il est alors testé dans le cadre d'essais cliniques sur l'homme en trois phases.(13)

3.1.2.1. Phase I des essais cliniques

Cette phase implique un nombre restreint de volontaires en bonne santé (entre 20 et 50). Les chercheurs testent le vaccin pour la première fois sur des humains afin d'évaluer son innocuité, de déterminer une plage de dosage qui soit sûre et d'identifier d'éventuels effets secondaires liés au vaccin. Ceci est souvent fait via une comparaison de l'effet du vaccin avec celui d'une substance inactive appelée placebo (13). Les tests de cette phase peuvent également fournir des données initiales sur le dosage et le temps nécessaire entre les vaccinations afin d'obtenir une réponse immunitaire optimale.

3.1.2.2. Phase II des essais cliniques

Le vaccin est ensuite administré à plusieurs centaines de volontaires afin d'évaluer de manière plus approfondie son innocuité et sa capacité à déclencher une réponse immunitaire. Les participants à cette phase présentent les mêmes caractéristiques (telles que l'âge, le sexe) que les personnes auxquelles le vaccin est destiné. Cette phase comporte généralement plusieurs essais pour évaluer les différents groupes d'âge et les différentes formulations du vaccin. Un groupe qui n'a pas reçu le vaccin est généralement inclus dans la phase en tant que groupe comparatif afin de déterminer si les changements observés chez le groupe vacciné sont attribués au vaccin ou s'ils sont survenus par hasard.

3.1.2.3. Phase III des essais cliniques

Le candidat vaccin le plus prometteur passe en phase III, cette phase implique 3 000 à 50 000 sujets. Le but de cette phase est de mener une étude d'efficacité et d'innocuité à grande échelle au sein de la population à laquelle le vaccin est destiné. L'administration concomitante d'autres vaccins est aussi testée durant cette phase (13).

3.1.2.4. Phase IV ou pharmacovigilance

Une fois le vaccin mis sur le marché, les activités de pharmacovigilance permettent de détecter, évaluer, comprendre, prévenir et communiquer tout effet indésirable consécutif à la vaccination ou tout autre problème lié au vaccin ou à la vaccination. Un suivi sur le long terme est souvent mené afin de démontrer que la protection apportée par le vaccin est durable (13).

3.1.3. Classification des vaccins

Il existe deux grandes classes de vaccins issues des découvertes de Jenner et Pasteur : les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes (vaccins tués à germes entiers et vaccins sous-unitaires). L'objectif de tout vaccin est d'induire une réponse immunitaire protectrice, spécifique contre un agent infectieux donné, en produisant des anticorps et en induisant certains composants cellulaires. Un vaccin doit posséder trois grandes caractéristiques qui dépendent de la composition du vaccin en lui-même (12) :

- être efficace : induire une mémoire immunitaire et une protection durable,

- présenter une grande sécurité d'emploi,
- être facile à administrer en termes de modalité et de nombre d'administration.

3.1.3.1. Vaccins vivants atténués

Ils contiennent l'agent infectieux vivant dont le pouvoir pathogène est affaibli par différents procédés. Ils induisent ainsi une forme atténuée, voire asymptomatique de la maladie, en stimulant tout le registre de la réponse immunitaire. La principale propriété est une très grande immunogénicité, rapidement obtenue mais exposant au risque de maladie vaccinale notamment chez l'immunodéprimé et la femme enceinte (12,14). Ce type de vaccin induit souvent une réponse immunitaire complète et ne nécessite donc pas d'adjuvant et un petit nombre de dose suffit.

3.1.3.2. Vaccins inertes

Ces vaccins, dépourvus de tout pouvoir infectieux, regroupent les vaccins à germe entier et les vaccins sous-unitaires. Ils sont capables d'induire une réponse immunitaire protectrice mais nécessitent des administrations répétées, le plus souvent l'utilisation d'adjuvants de l'immunité et des injections de rappel (12,14).

3.1.3.2.1. Vaccins tués à germe entier

Ils contiennent la totalité de l'agent pathogène qui est tué ou inactivé par méthode chimique ou thermique. Cette composition permet d'obtenir une immunogénicité importante proche de celle induite par l'infection naturelle sans le risque de maladie vaccinale du fait de l'absence d'agent infectieux répliquatif ; mais des réactions inflammatoires sont associées à ce genre de vaccin, ayant fait abandonner notamment le vaccin coquelucheux à germe entier pour laisser la place au vaccin acellulaire (12).

3.1.3.2.2. Vaccins sous-unitaires

Ils sont composés de fractions antigéniques correspondant à la fraction active de l'agent pathogène induisant les anticorps suffisants pour induire une immunité vaccinale. Leur immunogénicité est basse, nécessitant le plus souvent l'ajout d'un adjuvant et plusieurs injections en primo-vaccination suivies de rappels(12). Il existe plusieurs classes de vaccins sous-unitaires. Suivant les pathogènes, la sous-unité immunisante peut être obtenue de différentes manières : à partir de l'agent infectieux lui-même (antigène capsulaire par exemple) ou par génie génétique avec la production d'une protéine recombinante. Ainsi, de nombreux vaccins sous-unitaires sont obtenus à partir de fractions de l'agent pathogène : anatoxines (diphtérie, tétanos), protéines (coqueluche, rage...), polysides composant l'enveloppe ou la capsule de certaines bactéries (pneumocoque, méningocoque, *Salmonella typhi*, *Haemophilus*) (12).

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Les vaccins issus de la recombinaison génétique (hépatite B, papillomavirus, méningocoque B) ont une très bonne immunogénicité. Cela tient compte du fait que les protéines immunogènes de ces vaccins obtenus par génie génétique se réorganisent en pseudo particules virales (pour l'hépatite B et le papillomavirus) reproduisant quasiment à l'identique la forme particulière du virus et induisant ainsi une réponse immune ciblée (12).

Plusieurs technologies vaccinales permettent d'obtenir des vaccins sous-unitaires avec une meilleure immunogénicité : l'ajout d'adjuvants, la conjugaison à des protéines immunogènes. La conjugaison à des protéines très immunogènes a montré son efficacité avec les vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae* de type b, le méningocoque et le pneumocoque. En effet, en conjuguant l'antigène immunisant du pathogène ciblé par la vaccination, à une protéine porteuse de toxine tétanique (vaccin anti-*Hib*) ou diphtérique (vaccin antipneumococcique et antiméningococcique), cela permet d'induire une protection durable, en stimulant notamment les lymphocytes TCD4 permettant la mise en place d'une réponse mémoire (12). Ces vaccins conjugués présentent un grand intérêt du fait de leur immunogénicité dès l'âge de 2 mois.

Tableau I. Classification des vaccins(14)

		Bactériens	Viraux
Vaccins vivants atténués		BCG	Rougeole, Oreillons Rubéole, Fièvre jaune, Polio oral, Rotavirus
Vaccins inertes	Entiers	Coqueluche, Choléra	Polio inactivé, Grippe Hépatite A, Rage
	Anatoxines	Diphtérie, Tétanos	
		<i>Haemophilus influenzae</i> type b	
	Polysaccharides	Pneumocoque Méningocoque, Typhoïde	
	Recombinants		Hépatite B
	Acides nucléiques (ADN, ARN)		COVID-19
	Antigènes divers	Coqueluche (vaccin acellulaire)	

3.1.4. Bases immunologiques de la vaccination

La vaccination consiste à protéger une personne non encore infectée contre une maladie infectieuse, en lui administrant auparavant des « copies » inoffensives de l'agent pathogène responsable, capables de

stimuler les mêmes défenses immunitaires (1). La vaccination utilise une propriété remarquable du système immunitaire : la mémoire qui, après une vaccination, permet d'enregistrer, de conserver et de réutiliser ces défenses immunitaires lors d'une prochaine exposition au même agent pathogène. La mémoire immunitaire induite par les vaccins est la même que la mémoire acquise lors d'une infection, conférant une protection contre des infections par le même agent pathogène.

3.1.5. Adjuvants des vaccins

Les adjuvants des vaccins sont des substances qui, ajoutées aux préparations vaccinales, améliorent la réponse immunitaire. Ils potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigène. Le principe de l'adjuvant a été instauré en 1925 par le vétérinaire Gaston Ramon puis développé plus tard par Alexander Glenny à base de sels d'aluminium (12,14). Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogène. Les plus largement utilisés sont les composés d'aluminium (l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium) (14). Ils sont administrés en même temps que l'antigène. Les adjuvants sont nécessaires pour induire une réponse immunitaire solide et durable en réponse à l'antigène administré. Ils permettent d'amplifier la réponse immunitaire en stimulant l'immunité innée et en améliorant la présentation des antigènes au système immunitaire (12). Ils sont particulièrement utiles lorsque les pathogènes ou toxines ciblées nécessitent un taux élevé d'anticorps neutralisants pour obtenir une protection (tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite, hépatite B, pneumocoque, ...).

3.1.6. Conservation des vaccins

Les vaccins sont des produits biologiques fragiles. Ils perdent une partie de leur activité ou efficacité lorsqu'ils sont exposés à des températures inappropriées. Cette baisse d'efficacité des vaccins est irréversible. Les vaccins doivent être conservés au réfrigérateur à une température comprise entre +2° et +8° Celsius et à ne pas congeler, sauf mention contraire, et ce, de leur fabrication jusqu'à leur administration (14). D'autres doivent être conservés à des températures plus basses. Ils doivent être conservés au centre et à distance des parois mais pas dans la porte du réfrigérateur, et rangés selon leur date de péremption, afin d'éliminer les vaccins qui l'ont dépassée et de permettre l'utilisation des plus anciens (14). La tolérance et surtout l'efficacité des vaccins dépendent de leurs conditions de conservation et d'utilisation.

3.2. Notion sur les effets indésirables

- Qu'est-ce qu'un effet indésirable ?

Un effet indésirable (également appelée réaction indésirable/secondaire) est une réaction nocive et non voulue à un médicament. Il peut se produire lors d'un usage normal du médicament (dans le cadre

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

pour lequel le médicament est autorisé à être sur le marché), ou dans le cadre d'une utilisation anormale (non-conforme à son autorisation de mise sur le marché).

- Qu'est-ce qu'un effet indésirable grave ?

Un effet indésirable grave est un effet entraînant :

- le décès,
- la mise en jeu du pronostic vital,
- une hospitalisation (ou une prolongation d'hospitalisation),
- une invalidité ou une incapacité significative,
- des malformations ou des anomalies congénitales (médicament pris par la mère avant ou pendant la grossesse),
- Ou jugé médicalement significatif par un professionnel de santé.

Un effet indésirable sera dit non grave s'il ne répond à aucun des critères de gravité ci-dessus (15).

3.3. COVID-19

3.3.1. Définition

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 nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus(16).

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19, acronyme de l'anglais *Coronavirus disease 2019*) est une maladie infectieuse aiguë des voies respiratoires due à la souche de coronavirus SARS-CoV-2.

3.3.2. Rappel historique

Les premiers coronavirus humains découverts sont le 229E (HCoV-229E) et OC43 (HCoV-OC43)(17). Ils ont été classés respectivement parmi les α -coronavirus et β -coronavirus (18).

Le 229E a été isolé par une chercheuse à l'université de Chicago, Dorothy Hamre, en analysant la culture cellulaire des étudiants atteints d'une rhinopharyngite. Parallèlement, Dr David Tyrell et son équipe de chercheurs britanniques, en apprenant d'avantage sur la rhinopharyngite, ont isolé le même virus et ont constaté qu'il ressemblait à un virus qui avait été isolé chez des poulets atteints de bronchite dans les années 1930.

L'OC43 a été isolé par le Dr McIntosh et son équipe, un autre coronavirus humain provoquant des infections respiratoires. Ils ont été appelés coronavirus en 1968, grâce à leur surface qui en forme de couronne solaire (corona en anglais) aperçue au microscope (figure 2) (19).

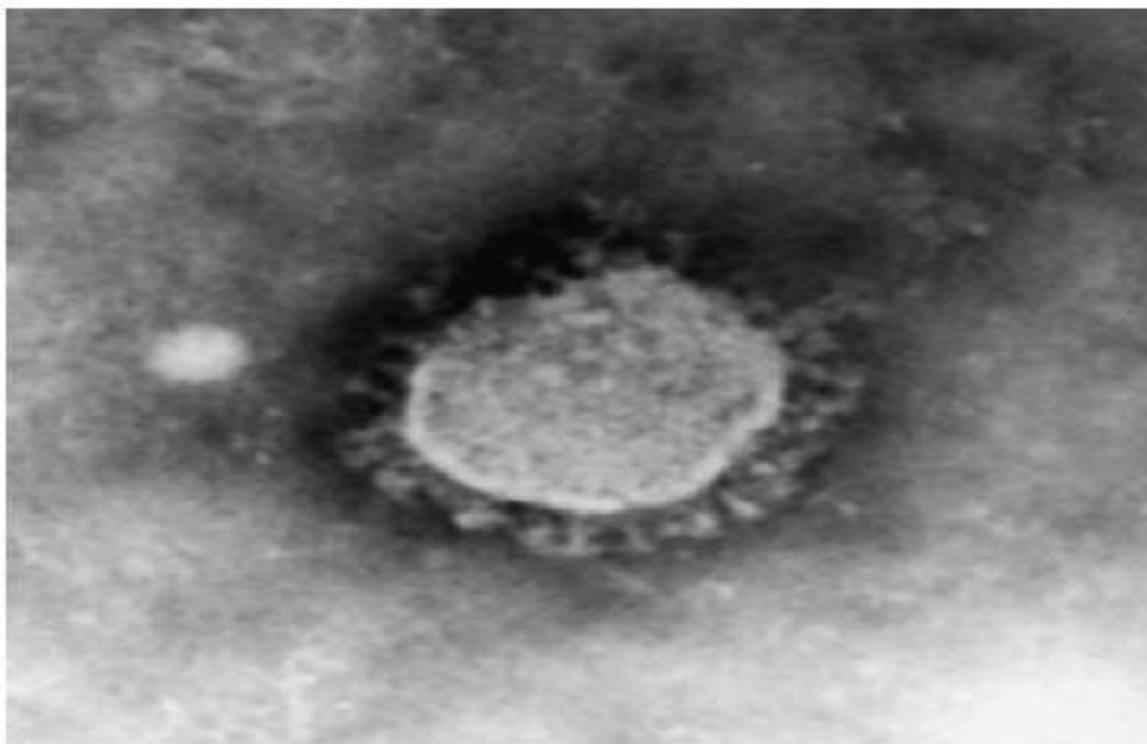


Figure 2 :coronavirus en microscopie électronique montrant l'aspect en couronne dû à la présence de spicules constitués de la protéine de surface S

Source Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV) *Pathol Biol.*2009, 57(2), pp. 149-160. n.d. <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7125620#>

3.3.3. Classification

Selon la taxonomie de l'ICTV (le Comité international de la taxonomie des virus) (figure 3), les Coronavirus appartiennent à :

- Ordre : *Nidovirales*.
- Sous ordre : *Cornidovirineae*.
- Famille : *Coronaviridae*.
- Sous-famille : *Orthocoronavirinae*.

Parmi les quatre genres de coronavirus (α , β , γ , δ), les coronavirus de l'humain (HCoV) sont classés sous :

- α CoV (HCoV-229E et NL63)

- b -CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-229E et HCoV-NL63).

Cliniquement on distingue quatre coronavirus humains faiblement pathogènes : HCoV-229E, HCoV-NL63, HKU1 et OC43, et deux coronavirus humains extrêmement pathogènes : MERS-CoV et le SARS-CoV.

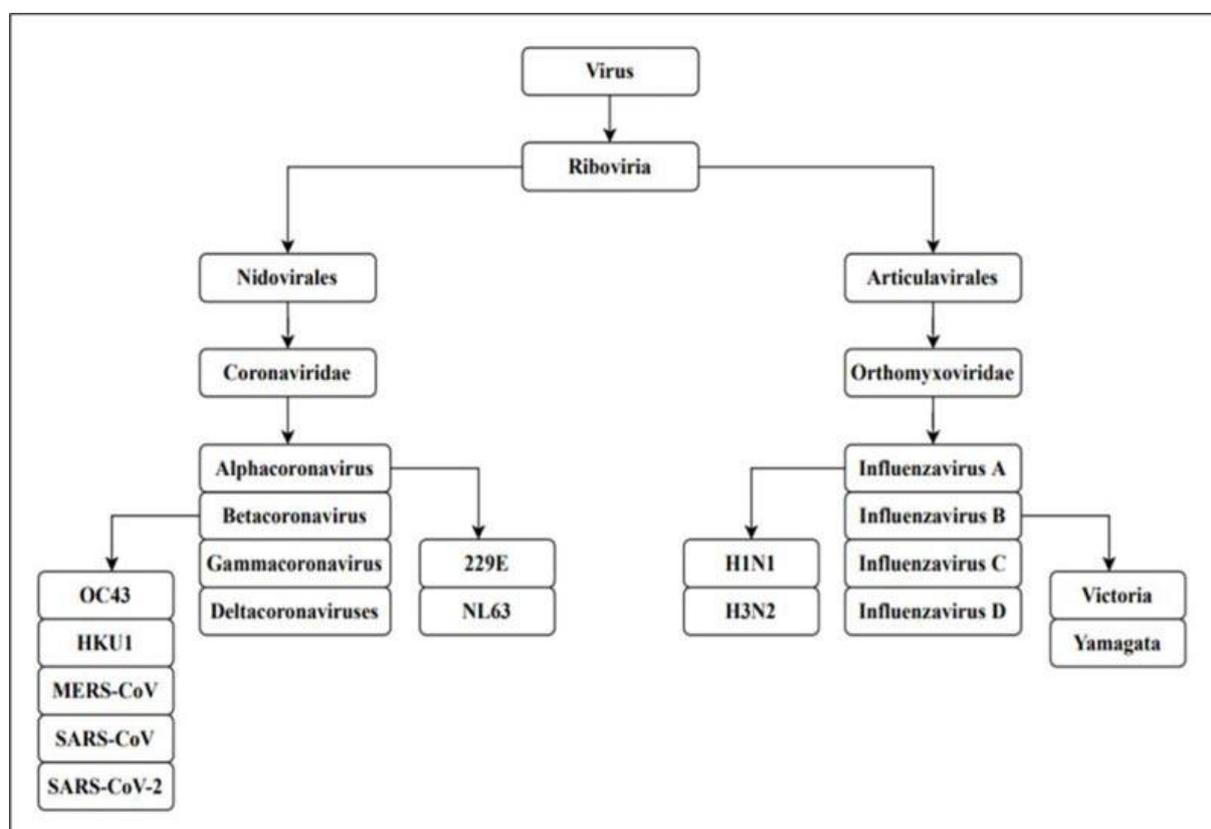


Figure 3: Taxonomie du coronavirus humain basé sur l'ICTV

Source : Ariane B. Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2018. Fr n.d.

3.3.4. Origine des coronavirus

Bien qu'il s'agisse des virus humains, les HCoV ont émergé à partir d'hôtes animaux (figure 3), les virus d'origine sont les chauves-souris (HCoV-229E, HCoV-NL63) ou des rongeurs (HCoV-OC43, HCoV-HKU1), les hôtes intermédiaires sont des bovidés pour HCoV-OC43 et des camélidés pour HCoV-229E.

La chauve-souris semble être la source du MERS-CoV. Le dromadaire serait un des réservoirs, des anticorps anti-coronavirus ayant été retrouvés chez 100 dromadaires provenant des îles Canaries et chez 50 dromadaires provenant du sultanat d'Oman (20). Après avoir analysé un frottis nasal d'un animal et d'un patient tous les deux porteurs de l'infection, l'équipe de Djeddah a caractérisé le MERS-CoV en utilisant la PCR (Polymerase Chain Reaction). L'isolat humain et l'isolat animal sont

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

semblables d'après le séquençage, grâce à cette comparaison génétique, il a été prouvé que le chameau sert comme réservoir ou hôte intermédiaire pour transmettre le virus aux humains, notent E.I. Azhar et col (20).

Pour déterminer précisément l'origine du coronavirus, Andersen et al (21) ont publié une étude qui a classé la COVID-19 comme le septième virus de la famille des coronavirus chez l'homme après les α -CoV (HCoV-229E et NL63) et β -CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoVOC43 et HCoV-HKU1), la séquence isolée dans cette étude était identique à 96% à la séquence coronavirus des chauves-souris RaTG13 dans la province du Yunnan en Chine, or la séquence protéique présente sur la membrane du SRAS-CoV-2, qui a été identifiée lors de l'infection de cellules humaines, est très différent de celui du 13RaTG13. En revanche, la séquence RBD du SARS-CoV-2 est très proche à 99% de celle d'un coronavirus isolé chez les pangolins, ce qui amène les auteurs à suspecter que le SARS-CoV-2 est le résultat d'une recombinaison de deux virus. Ce mécanisme de recombinaison a déjà été décrit chez les coronavirus selon le même article.

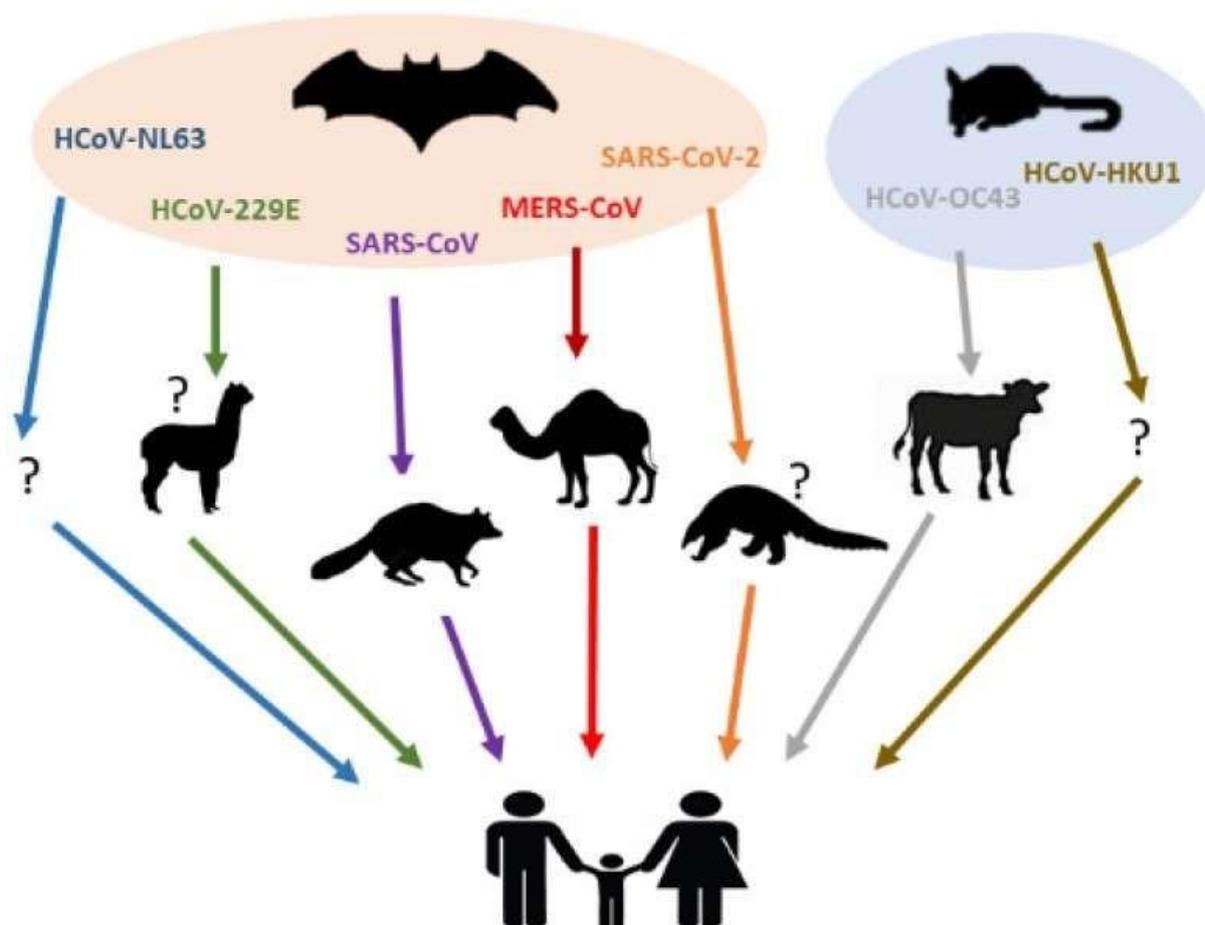


Figure 4 : Hôtes animaux des HCoV. Les flèches représentent la transmission des coronavirus de leurs hôtes naturels (chauves-souris ou rongeurs) à leurs hôtes intermédiaires (camélidés, civettes, dromadaires, pangolins ou bovins), puis aux humains.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Source Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Origines zoonotiques des coronavirus humains. *Int J Biol Sci* 2020 ; 16(10):1686-1697. doi:10.7150/ijbs.45472. <https://www.ijbs.com/v16p1686.htm>

Ce virus est-il le fruit d'une manipulation génétique ?

C'est une question controversée. Xiaojun Li et al ont tenté d'y répondre dans l'étude publiée dans la revue *Science Advances* (22), l'étude se base sur une comparaison des génomes de coronavirus chez les chauves-souris et les pangolins avec ceux du SARS-CoV, du SRAS-CoV2 et MERS-CoV. Selon les auteurs, le SRAS-CoV-2 est le fruit de plusieurs événements recombinants impliquant plusieurs coronavirus de chauve-souris et de pangolin et n'est donc pas un virus manipulé en laboratoire.

3.3.5. Structure du virus et organisation génétique

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés, d'un diamètre entre 80 et 200 nm. Les protéines S (spike) forment une grande couronne à leur surface, d'où le préfixe latin couronne. Les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN), forment la nucléocapside. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe (figure 5)(23).

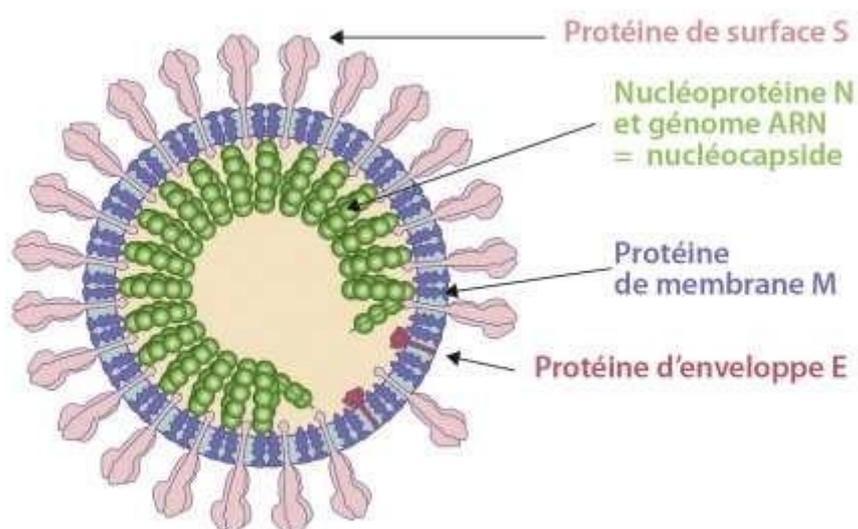


Figure 5 : Représentation schématique d'un betacoronavirus clade A : les protéines S forment une couronne à la surface, une deuxième couronne, l'enveloppe constituée des protéines M et E, la protéine N forme la nucléocapside.

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442048/>

Le génome du coronavirus est constitué d'environ 30 kb. C'est une molécule d'ARN monocaténaire linéaire, non segmentée avec une polarité positive. Le génome est constitué de deux régions non

codantes en 5' et 3' aux extrémités. La partie codage est divisée en plusieurs parties. Les deux premiers tiers soit environ 20 Kb du génome se composent de deux grandes régions qui se chevauchent, ORF1a (Open Reading Frame) et ORF1ab, qui codent pour les deux polyprotéines pp1a et pp1abclivées ensuite 16 protéines non structurales entrant dans le complexe de réplication-transcription, y compris le gène ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) responsable de la réplication du génome. Le dernier tiers du génome code pour les protéines structurales S, E, M, N dans cet ordre constant (figure 6), des ORF codant pour les protéines non structurales varient selon l'espèce de coronavirus (23).

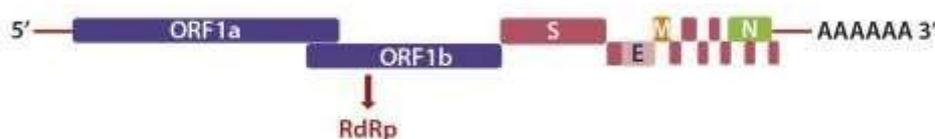


Figure 6 : schéma montrant l'organisation génomique du Sars-CoV-2.

Source [55] Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm.* 2020, 59(599), pp.18-23. n.d.

3.3.6. Épidémiologie

La pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19) est toutefois sans précédent pour ces 100 dernières années en termes d'impacts sur l'activité humaine. A la date du 8 janvier 2023, selon le pays, on observe ainsi que sur 657,97 millions d'infections à ce jour, seulement 10,56 millions étaient localisées en Chine, qui était initialement le foyer mondial de l'épidémie. Au 8 janvier 2023, les États-Unis comptaient le plus grand nombre de personnes infectées (99,42 millions) et de décès dus au COVID-19. Néanmoins, ce virus n'est pas systématiquement fatal pour les personnes contaminées plusieurs cas de guérisons ont aussi été répertoriés (25).

Toutefois, il est probable que le nombre réel d'infections soit beaucoup plus élevé, puisque le nombre de tests réalisés est faible dans plusieurs pays et que plusieurs personnes asymptomatiques n'ont probablement pas été diagnostiquées (25).

De l'apparition du premier cas de COVID-19 au Mali le 25 mars au 15 juillet 2022, les chiffres officiels indiquaient 31 196 personnes infectées. 31 196 décès ont été enregistrés, soit un taux de létalité de 2,36%.(26)

3.4. Maladie COVID-19

3.4.1. Voies de transmissions

3.4.1.1. Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale (27), il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (27).

3.4.1.2. Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles (28) et le sang des patients infectés (28–31). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles (29) et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (32), il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (33). Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (31).

3.4.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte (34). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire (35). Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) (36). Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage permet un clivage des sousunités S1/S2 dès la biosynthèse virale (37) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (28).

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (38).

3.4.3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase

en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (35). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (35).

3.4.4. Clinique

Les symptômes de l'infection à COVID-19 apparaissent après une période d'incubation d'environ 5,2 jours. La période allant du début des symptômes de COVID-19 au décès variait de 6 à 41 jours avec une médiane de 14 jours (39).

Les symptômes de la COVID-19 ne sont pas spécifiques et la présentation de la maladie peut varier de l'absence de symptômes (patients asymptomatiques), à la pneumonie sévère et la mort. Les signes et symptômes typiques incluent :

- Fièvre (87,9%),
- Toux sèche (67,7%),
- Fatigue (38,1%),
- Production d'expectorations (33,4%),
- Essoufflement (18,6%),
- Maux de gorge (13,9%),
- Maux de tête (13,6 %),
- Myalgie ou arthralgie (14,8%),
- Frissons (11,4%),
- Nausées ou vomissements (5,0%),
- Congestion nasale (4,8%),
- Diarrhée (3,7%) et hémoptysie (0,9%) et congestion conjonctivale (0,8%).

La majorité des personnes infectées présentent une maladie bénigne et se rétablissent. Environ 80% des patients présentent des symptômes légers à modérés, 13,8% ont des symptômes sévères (dyspnée, fréquence respiratoire \geq 30/minute, hypoxémie...) et 6% des cas sont critiques (Insuffisance respiratoire, choc septique...) (40).

3.4.5.les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication

3.4.5.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire.

Inhibiteur de TMPRSS2 : l'inhibition de TMPRSS2 par le camostatate, réduit significativement l'infection des cellules par le

SARS-CoV-2 in vitro (34) et fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Umifenovir (Arbidol) : agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire (41), l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 in vitro (42). Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Chloroquine et hydroxychloroquine

En plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2(43,44). Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus (45). Par ailleurs, des données in vitro suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1 (46). En clinique, les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités en l'absence d'essais randomisés, même si une étude observationnelle prospective incluant 1446 patients hospitalisés ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxychloroquine, après ajustement à l'aide d'un score de propension (47–49). Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies (600 mg deux fois par jour) doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine et l'oseltamivir (50).

Chlorpromazine

En 2014, de Wilde et al., avaient montré in vitro que la chlorpromazine, un neuroleptique découvert en 1951, inhibait la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV (51). Cet effet serait lié à l'inhibition clathrine-dépendante de l'endocytose virale. Un essai est en cours pour déterminer son intérêt clinique potentiel.

Nicotine

La faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine. L'hypothèse avancée est que, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARSCoV-2, la nicotine rentre en compétition avec le virus et limite les

manifestations neurologique et inflammatoire de la maladie (52). Il doit être noté que, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAChR par le virus, ni l'effet protecteur de la nicotine ne sont démontrés in vitro ou in vivo et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2.

3.4.5.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité in vitro contre le SARS-CoV-1(53) et le SARS-CoV-2(54). En particulier, le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité (53). Dans le cas de la COVID-19, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale (55). Un autre traitement anti-protéase du VIH, le darunavir, fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabricant ne rapporte aucune efficacité notable in vitro (56).

3.4.5.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le favipiravir, pro-drogue d'un analogue nucléotidique inhibant l'ARN polymérase virale, est actif in vitro contre le SARS-CoV-2(47). De même, le remdesivir, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 in vitro(47,57)mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure (58,59). Enfin la ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité in vitro limitée contre le SARS-CoV-2(47).

3.4.5.4. Autres stratégies antivirales

Interférons de type I (INF-I)

Les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV in vitro, particulièrement l'INF-, en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir. Si des essais sont en cours dans la COVID-19, il convient de rappeler que la maladie semble être largement tributaire d'une réaction immune dérégulée et on pourrait imaginer que, administrés tardivement, les INF se révèlent délétères (60,61). Néanmoins, la réplication virale semble être plus intense et prolongée dans les cas d'infection sévère et une étude portant sur 50 patients a mis en évidence une altération de la réponse INF-I chez les patients les plus sévères (62).

Inhibiteurs du Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Le récepteur du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 est l'ACE2, une protéase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine 1-7 à action vasodilatatrice, ainsi que l'angiotensine I en angiotensine 1-9 dénuée d'activité biologique connue. L'activité d'ACE2 provoque une diminution de la vasoconstriction, de la rétention sodée et des effets pro-fibrosant de l'angiotensine II. Comme le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 pourrait entraîner une diminution de l'expression d'ACE2 sur les cellules infectées, altérant ainsi la contre-régulation de l'angiotensine II, ce qui pourrait in fine participer à la pathogénie de la COVID-19 (63–65). Dans un modèle murin, l'injection de protéines S augmente l'activité du SRAA et majore les lésions pulmonaires provoquées par le SARS-CoV-1, qui peuvent être limitées par l'injection d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II(63). De fac, on intéressante, dans une petite série de douze patients souffrant de COVID-19, le taux plasmatique d'angiotensine II était corrélé à la charge virale et à la sévérité de l'atteinte pulmonaire (66).

En revanche, bien que non démontrée chez l'homme, certains experts s'interrogent sur une possible augmentation de l'expression d'ACE2 liée aux bloqueurs du SRAA, ce qui pourrait théoriquement faciliter l'entrée du virus (65). Plusieurs études observationnelles de grandes envergures étudiant spécifiquement l'effet des inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ou antagoniste du récepteur à l'Ang-II [ARA2]) dans la COVID-19 n'ont pas mis en évidence d'association entre le traitement par IEC ou ARA2 et la mortalité intra-hospitalière (67), les formes sévères (68,69) ou la probabilité d'infection par le SARS-CoV-2. De façon intéressante une étude a même mis en évidence une diminution de la mortalité associée à la prise d'IEC mais ce résultat devra être confirmé par des essais appropriés (67). Il apparaît donc qu'il n'existe aucun sur-risque documenté à la prise d'inhibiteur du SRAA sur la gravité de la COVID-19 et aucune raison d'interrompre ces traitements dont le bénéfice cardio-vasculaire est bien démontré. Des essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'utilisation de molécules inhibitrices du SRAA en traitement ou en prophylaxie de la COVID-19. Le traitement par ACE2 recombinante constitue aussi une piste intéressante (70).

3.5. Diagnostic de l'infection à covid-19

3.5.1. Diagnostic moléculaire de l'infection à SARS-COV-2

A- Prélèvements réalisés pour le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2

Les prélèvements biologiques effectués afin d'établir le diagnostic dépendent principalement de la phase de l'infection :

Au stade précoce de l'infection, on utilise les échantillons naso ou oropharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez ou de la gorge. Le préleveur doit se protéger complètement avant de procéder soit en portant un masque FFP2, des lunettes ou une visière de protection, des gants doublés, une blouse et une surblouse à usage unique à manches longues, et des protèges chaussure. D'autre

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

part, il faut se laver les mains avant et après le geste pour éviter les contaminations nosocomiales. Le prélèvement nasopharyngé profond peut s'avérer un peu désagréable pour le patient ; il reste néanmoins le plus largement utilisée, le plus sensible notamment chez les sujets symptomatiques suspects de COVID-19(71).

Au même stade, des prélèvements alternatifs moins sensibles, à types d'autoprélèvements ne nécessitant pas un professionnel, facilement répétés chez des patients ; il s'agit du prélèvement de salive endobuccale recueilli après avoir toussé ou craché, en se gargarisant la gorge (72), ou de l'écouvillonnage du vestibule nasal antérieur (73).

Au stade de la pneumonie virale, il est nécessaire d'utiliser des expectorations induites (sans salive) chez les patients non intubés, et chez les patients en soins intensifs, une aspiration trachéale ou un lavage bronchoalvéolaire est primordiale. Dans de nombreux cas, estimé à environ 30%, l'ARN viral est détecté dans les échantillons respiratoires profonds, sans être amplifié dans les échantillons oro- ou naso-pharyngés (74).

On peut également détecter le virus dans le sang et les selles, en particulier lors des infections sévères. Cependant, même si la teneur en ARN viral est élevée, rien ne prouve que le virus détecté ici son infectivité. Aucun danger de transmission du virus SRAS-CoV-2 par le sang ou les matières fécales n'a été évoqué (75) ; l'excrétion du virus par les selles continue chez certains patients même après la disparition des symptômes (76).

B- Détection du génome viral

Les techniques de détection de l'ARN viral, parfois abrégées NAAT (de l'anglais nucleic acid amplification tests), distinguent schématiquement deux types de technologies, la première repose sur l'amplification par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et, la seconde se base sur l'amplification isotherme des acides nucléiques (77).

- Techniques établies sur la RT-PCR

Le diagnostic de la COVID-19 repose sur la recherche directe qualitative du génome viral en utilisant la technique analytique de RT-PCR. Après avoir publié la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 en janvier 2020 sur internet, des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome (codant principalement pour l'ARN polymérase ARN-dépendante et les protéines de structure : S, M, E et N) ont été développés afin de détecter le génome viral dans les produits biologiques.

Ces techniques sont fondamentalement basées sur le principe de la RT-PCR en temps réel qui consiste en 3 étapes comme indiqué sur la figure 9 :

- l'extraction des acides nucléiques de l'échantillon.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

- la transcription inverse des ARN présents en ADN_c (ADN complémentaire) grâce à l'utilisation d'une enzyme : la reverse transcriptase (RT).
- l'amplification du génome viral (ADN_c), en utilisant des amorces spécifiques de certains gènes.

La RT-PCR ou qPCR (pour real-time PCR ou quantitative PCR), est une technique analytique d'amplification qui permet une estimation semi-quantitative de la charge virale de l'échantillon étudié, elle exprimée par la valeur Ct (cycle threshold), c'est le nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal fluorescent est enregistré durant la réaction, il est inversement proportionnel à la charge virale c'est-à-dire que plus la charge virale est importante plus la valeur Ct est faible. Bien que la simple présence du génome viral dans l'échantillon ne puisse dévoiler son pouvoir infectieux, il a été prouvé que l'infectivité du virus contenu dans un échantillon nasopharyngé, c'est-à-dire sa capacité à se reproduire, est inversement proportionnel à la valeur de Ct et donc à l'apparition des premiers symptômes. (78)

- L'amplification isotherme médiée par boucle ou LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) :

C'est une technique développée par Notomi et al (79). Adoptant un système d'amplification d'acide nucléique selon un mode isotherme, la température reste constante sans avoir besoin d'un thermocycleur, elle est différente de la RT-PCR dans laquelle la température varie en alternance dépendamment des étapes de la réaction. Elle associe une transcriptase inverse, une ADN polymérase à forte activité de déplacement de brin, et 4 à 6 amorces ciblant différentes régions du génome à détecter; l'analyse de la réaction se fait par photométrie. Du fait de leur coût modéré, les tests commerciaux de l'amplification isotherme de type LAMP ont été utilisés par plusieurs centres à travers le monde pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2. Ils sont conçus pour les déterminations individuelles, ils sont faciles à mettre en œuvre, ils fournissent un résultat d'analyse en moins de 60 minutes, ne nécessitent pas de professionnels hautement qualifiés et peuvent être installés même en dehors du laboratoire de biologie médicale. Ils sont moins sensibles que les tests de RT-PCR, mais suffisants pour identifier les personnes ayant une charge virale importante et donc un risque de transmission élevé(80).

- Amplification médiée par la transcription ou TMA (Transcription-mediated amplification) :

La TMA est une technique d'amplification isotherme qui utilise deux enzymes pour amplifier l'ARN une transcriptase inverse qui synthétise de l'ADN double brin à partir de l'ARN, et une ARN

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

polymérase de type T7 qui produit de multiples copies d'ARN à partir de l'ADN dans lequel a été introduit un promoteur T7. Cette technique isotherme qui est commercialisée par la société Hologic, le signal positif n'est produit qu'en fin de la réaction ce qui ne permet pas la semi-quantification de l'ARN. Elle est aussi sensible que la RT-PCR, mais elle est moins affectée par les inhibiteurs présents dans les échantillons biologiques (77).

- Réaction d'amplification enzymatique de nickelage ou NEAR (Nicking and extension amplification reaction) :

La technologie NEAR utilise l'ADN polymérase, 2 amorces spécifiques pour la cible à étudier et une enzyme de restriction (nicking enzyme) qui ne coupe qu'un seul brin d'ADN. Le signal positif est détecté par une émission de fluorescence. Cette technique de diagnostic rapide pour la détection du SARS-COV-2 est commercialisée par Abbott Diagnostics, elle est facile à mettre en œuvre et rapide (un résultat en moins de 15 minutes). Cette technique est destinée à des déterminations individuelles en cas d'urgence. Néanmoins

sa sensibilité est faible (81).

- Techniques de séquençage nucléotidique à haut débit.

La technique NGS (next generation sequencing) permet le séquençage à haut débit des acides nucléiques présents dans des échantillons environnementaux ou biologiques. Plusieurs plateformes commerciales sont employées dans les laboratoires de biologie moléculaire spécialisés. Néanmoins, leur réalisation nécessite entre 9 et 12 heures sans compter le temps nécessaire pour analyser les données, ce qui limite leur utilisation. Cette technique est d'une grande sensibilité ce qui lui autorise de mélanger plusieurs milliers d'échantillons, à condition de les avoir préalablement identifiés (par RT-LAMP ou une autre technique). Une technique NGS (système Nanopore) a été utilisée dans la détection spécifique de l'infection à SARS-CoV-2 pour un grand nombre d'échantillons a été rapporté.(82) Cependant ces techniques sont employées majoritairement dans la détection et l'identification des variants et leur suivi (83).

C- Détection des protéines virales

Des tests de diagnostic rapide pour la détection de l'antigène SRASCoV-2 par immunochromatographie sur un échantillon nasopharyngé qui utilisent des anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes viraux. L'interprétation de la réaction (antigène-anticorps) peut être réalisée soit manuellement soit automatiquement pour une lecture plus objective. L'avantage majeure de cette technique est la rapidité, le délai de rendu de résultats de l'analyse varie entre 10-15 minutes, bien inférieur à la plus rapide des solutions de PCR mais une sensibilité plus basse car elle dépend de la charge virale du patient ce qui constitue un vrai obstacle (77).

D- Culture cellulaire du virus

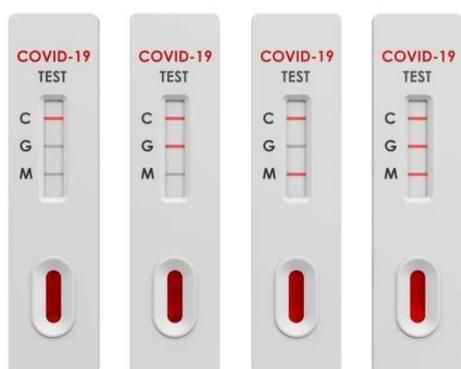
Le SARS-CoV-2 est relativement simple à cultiver comparé aux virus émergents (Zika, Ebola...). il peut être cultivé sur la lignée cellulaire continue Vero E6provenante de reins de singe vert (figure 9) (84). En raison de sa forte pathogénicité, ce virus doit être manipulé dans des conditions de confinement L3de haute sécurité microbiologique où le personnel doit couvrir l'intégralité du corps par protection. Même si la recherche est principalement menée dans des laboratoires spécialisés, la culture du virus reste très importante pour l'isolement de nouveaux variants du SRAS-CoV-2 (77).

3.5.2. Diagnostique sérologique de l'infection à SARS-COV-2

Même s'il existe déjà de nombreux kits de diagnostic sur le marché, les techniques sérologiques pour prouver que des réactions humorales se produisent chez des sujets infectés par le SRAS-CoV-2 sont encore en plein développement. Ils détectent généralement les anticorps dirigés contre la protéine S et / ou la protéine N présents dans le sang, le sérum ou le plasma humain et peuvent utiliser trois types principaux de tests:

- Tests immunoenzymatique, utilisent les anticorps (IgM, IgA, IgG) pour détecter la présence d'antigènes ou l'inverse en fonction du test réalisé. Ils peuvent être appliqués à l'aide d'analyseurs automatisés (77).
- les tests rapides par immunochromatographie en forme de cassette réalisés de façon unitaire en moins de 15 minutes (figure 10) et qui, pour certains, détectent les anticorps des classes IgM séparément des IgG, et pour d'autres, que les IgG ou des anticorps totaux présents dans le sérum ou dans le sang total ; ces tests, de type TROD, sont utilisables même en dehors d'un laboratoire de biologie médicale (85).

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali



Resultats	Interprétation
IgM+ / IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG-	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG-	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

Figure10. Test de détection qualitative rapide des IgG et des IgM du SARSCoV-2, et ses différentes interprétations (85).

Source : Hexabiogen.com SARS-CoV-2 (Covid-19): Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen. <https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>.

- Les tests de séroneutralisation permettent d'estimer le titre d'anticorps neutralisants présents dans le sérum contre le virus infectieux (86). Ils sont conservés majoritairement pour recherche, notamment dans la perspective d'analyser les réponses immunitaires aux candidats vaccins.

Au Mali, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la RT-PCR en plus des tests sérologiques rapides qui sont utilisés dans les différents centres de santé.

3.6. Développement de vaccins covid-19

L'OMS a favorisé la coopération entre de nombreuses institutions et groupes de recherche dans le monde, et a doublé les efforts pour évaluer les différentes plateformes utilisées dans le développement des candidats vaccins afin d'augmenter les chances de parvenir à un vaccin COVID-19 sûr et efficace rapidement. Les plateformes actuellement utilisées pour les vaccins anti SRASCoV-2 sont illustrées à la figure11.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

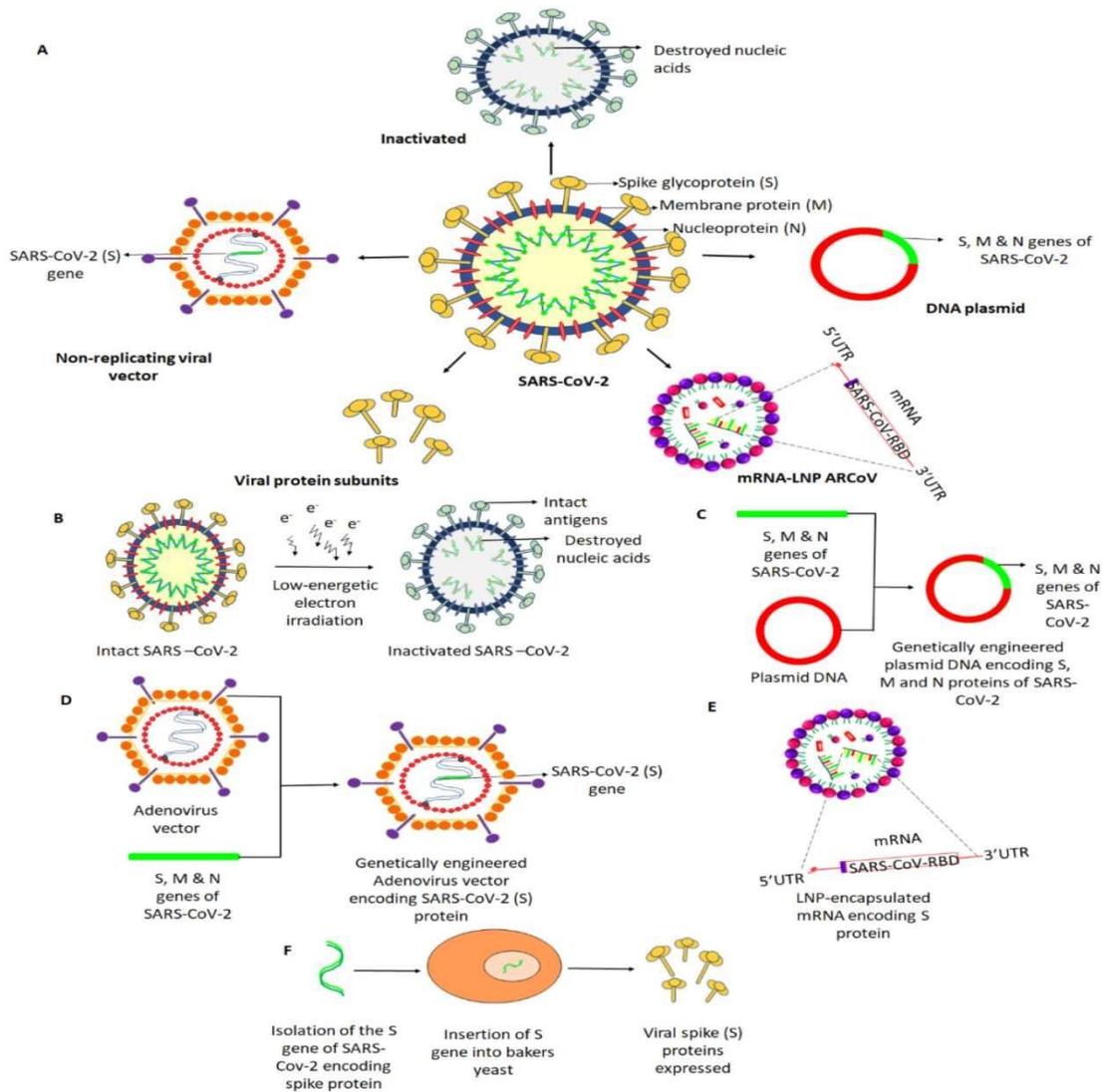


Figure 11. Différentes approches pour le développement de vaccins candidats contre le SRAS-CoV-2

Source . Mathew S, Faheem M, Hassain NA, Benslimane FM, Thani AAA, Zaraket H, et al. Platforms exploited for SARS-CoV-2 vaccine development. *Vaccines*. 2020, 9(1), pp. 11. n.d.

(A) Les vaccins potentiels en cours de développement font appel à cinq plateformes principales (virus inactivé, sous-unité protéique, ADN, ARN et vecteur viral non répliquatif), comme illustré. (B) Le SRAS-CoV-2 intact est neutralisé par un traitement par radiation afin de supprimer sa capacité à infecter et à se répliquer, tout en préservant l'induction d'une réponse immunitaire. (C) Un ADN plasmidique génétiquement modifié avec les gènes S, M et N du SARS-CoV-2 codant pour les protéines respectives qui peuvent faciliter une réponse immunitaire. (D) Un vecteur Adénovirus (Ad) défectueux pour la répllication est génétiquement modifié pour exprimer la protéine de pointe (S) de SARS-CoV-2. (E) Un ARNm (défectif pour la répllication) qui code pour la protéine S du SRAS-CoV-2 est encapsulé dans une nanoparticule lipidique (LNP) qui, lorsqu'elle est injectée, incite les cellules de

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

l'organisme à produire la protéine spike et à diriger la réponse immunitaire. (F) Le gène codant pour la protéine spike (S) du SRAS-CoV-2 a été isolé et génétiquement modifié dans une levure de boulangerie, produisant les antigènes de la protéine spike lors de la culture. Les antigènes S produits peuvent ensuite être collectés et purifiés (87).

3.6.1. Vaccins inactivés

3.6.1.1. Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Groupe)

-Définition et technologie de développement :

Ce vaccin SARS-CoV-2 (cellules Vero) est fabriqué par l'Institut des produits biologiques de Pékin, c'est un vaccin inactivé contre la maladie, qui stimule le système immunitaire humain sans aucun risque de provoquer l'infection. Une fois les particules virales inactivées introduites dans le système immunitaire de l'organisme, elles stimulent la production d'anticorps et Préparent le corps à l'infection par le SRAS-CoV-2. Ce vaccin est sans conservateur et adjuvé avec l'hydroxyde d'al pour stimuler la réponse du système immunité (88).

-Mode d'administration :

Administration en 2 doses (0,5 ml par dose) à un intervalle recommandé de 3 à 4 semaines par voie intramusculaire : le muscle deltoïde préférablement.

-Conservation :

Stockage au réfrigérateur dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et à une température comprise entre +2 et +8 °C.

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

Dans les études précliniques, il a été démontré que l'immunisation avec le BBIBP-CorV peut induire des niveaux élevés d'anticorps neutralisants chez six espèces de mammifères (la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le singe cynomolgus et macaque rhésus). L'immunisation à deux doses utilisant 2 µg/dose de BBIBP-CorV a conféré une protection observable contre le SARS-

CoV-2 chez les macaques rhésus sains.(88)

Les essais cliniques de phase 1 et la phase 2 du vaccin COVID-19 de Sinopharm ont été réalisés en Chine, avec un total de 640 personnes, qui consistent en un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. Durant la première phase, les personnes en bonne santé âgées de 18 à 80 ans ont été séparées selon leur âge en deux groupes (18-59 ans et ≥ 60 ans) et destinés aléatoirement à recevoir le vaccin ou le placebo selon un schéma à deux doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg aux jours 0 et 28. Dans la phase 2, les individus sains âgés de 18 à 59 ans ont été dispatché au hasard pour recevoir soit

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

le vaccin ou le placebo suivant un schéma à dose unique de 8 µg au jour 0 pour le premier groupe, et un schéma à deux doses de 4 µg selon trois suppositions 0 et 14, 0 et 21, ou 0 et 28 pour les autres groupes.(89)

Les participants de chaque cohorte ont été assignés au hasard par randomisation en blocs stratifiés pour recevoir le vaccin ou le placebo. La répartition des groupes a été cachée aux participants, aux investigateurs et aux évaluateurs des résultats. Les premiers résultats prédisent la sécurité et la tolérance. Le résultat secondaire concerne l'immunogénicité, évaluée par les réponses en anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2. Cet essai a montré que le vaccin SARS-CoV-2 inactivé BBIBP-CorV était sûr, tolérable et immunogène chez des personnes en bonne santé. Les vaccinations à deux doses (aux jours 0 et 28), toutes doses confondues (2 µg, 4 µg et 8 µg), dans deux groupes d'âge (18-59 ans et ≥60 ans) ont induit des anticorps neutralisants chez 100 % des personnes vaccinées. Des réactions indésirables légères, notamment des douleurs et de la fièvre, ont été observées mais aucune réaction indésirable grave n'a été signalée dans tous les groupes (89).

La phase 3 s'est déroulée dans les pays suivants : les UAE, Bahreïn, l'Égypte, la Jordanie, le Pérou l'Argentine et au Maroc avec 600 volontaires, au total 69 000 personnes inscrites (90). Les participants ont été séparés aléatoirement en deux groupes, un groupe recevant le vaccin candidat et un groupe témoin recevant uniquement l'adjuvant hydroxyde d'al selon des numéros de série uniques générés par un statisticien. La répartition aléatoire par groupe et le numéro de série en aveugle ont été conservés de coté dans des enveloppes scellées, en aveugle pour les investigateurs, les participants. Les participants ont reçu 2 injections intramusculaires à 21 jours d'intervalle. Cet essai a montré que le BBIBP-CorV garantie une protection atteignant 78,1 % contre l'infection symptomatique, deux semaines après la deuxième dose et une protection de 79% contre l'aggravation de la maladie et l'hospitalisation (91).

3.6.1.2. Vaccin Coronavac (Sinovac)

-Définition et technologie de développement :

Le vaccin de Sinovac est fabriqué par l'entreprise basée à Beijing : Sinovac Life Sciences Co. Ltd., affiliée à Sinovac Biotech, est un vaccin inerte à virus entier inactivé basé sur le principe de l'inoculation des cellules de rein de singe vert africain (cellules Vero) avec le SRAS-CoV-2, après une période d'incubation, le virus subit une inactivation par la β-propiolactone, concentré, purifié, et enfin absorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium. Le complexe d'hydroxyde d'aluminium a ensuite été dilué dans une solution de chlorure de sodium, de solution saline tamponnée au phosphate et d'eau avant d'être stérilisé, filtré et prêt à être injectable (92).

-Mode d'administration

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Administration en deux doses de 0.5ml chacune à un intervalle de deux à quatre semaines par voie intramusculaire dans le deltoïde.

-Conservation

Les flacons doivent être conservés à une température comprise entre +2 et +8 °C et à l'abri de la lumière (93).

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

Ce vaccin inactivé contre la COVID-19 a montré dans les études précliniques une bonne immunogénicité chez les souris, les rats et les primates non humains, avec une induction des anticorps neutralisants par le vaccin contre le SRAS-CoV-2, capables de neutraliser dix souches représentatives du SRAS-CoV-2. Les résultats de trois injections utilisant deux doses différentes, 3 ou 6 microgrammes par dose chez les macaques ont indiqué une protection partielle ou complète contre le SRAS-CoV-2 sans que l'on puisse observer une aggravation de l'infection ou une exacerbation immunopathologique, ce qui soutient la progression vers des essais cliniques chez l'homme (94).

Yanjun Zhang and al. Ont testé l'efficacité et la tolérance du vaccin dans un essai clinique de phase ½, en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, des participants en bonne santé âgés de 18 à 52 ans ont été recrutés pour évaluer deux schémas de vaccination à deux doses de CoronaVac. L'étude a été menée au Centre provincial de contrôle et de prévention des maladies de Jiangsu, en Chine (92).

Au cours de la phase 1, environ 144 participants ont été recrutés et répartis en ordre séquentiel, sans randomisation spécifique, selon l'un des deux schémas de vaccination, avec un intervalle de 14 jours (cohorte 1) ou un intervalle de 28 jours (cohorte 2) entre les doses. Au sein de chaque cohorte, les 36 premiers participants (bloc 1) ont été répartis au hasard entre le vaccin à faible dose 3 µg et le placebo, puis, après 7 jours de suivi pour vérifier l'innocuité après la première dose, 36 autres participants (bloc 2) ont été répartis au hasard entre le vaccin à forte dose 6 µg et le placebo. Il faut savoir que ce n'est qu'après une observation de sécurité réussie 7 jours après la première dose que l'essai a pu se poursuivre et que les participants du bloc 2 ont reçu la forte dose de vaccin. Les critères à remplir lors de l'observation de l'innocuité pendant 7 jours étaient les suivants : aucun événement indésirable mettant en danger la vie du patient ne devait se produire, pas plus de 15% des participants vaccinés ne devaient signaler d'événements indésirables graves et aucun autre problème d'innocuité ne devait être signalé selon le comité de surveillance des données. Les mêmes conditions devaient être remplies 7 jours après la première dose du bloc 2 de l'essai de phase 1 pour que l'étude puisse passer à l'essai de phase 2. Au cours de l'essai de phase 1, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés le troisième jour après chaque dose et analysés pour rechercher toute modification anormale des indices hématologiques et biochimiques (92).

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Sept (7) jours après chaque dose, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés pour mesurer les facteurs inflammatoires sériques, notamment l'IL-2, l'IL-6 et le TNF- α , à l'aide de la méthode immunoenzymatique ELISA sandwich en phase solide, afin d'explorer les réponses immunitaires pathologiques. Des échantillons de sang ont été prélevés aux jours 0, 7, 14, 21, 28 et 42 chez les participants de la cohorte vaccinée aux jours 0 et 14, et aux jours 0, 28, 35, 42 et 56 chez les participants de la cohorte vaccinée aux jours 0 et 28, afin de déterminer les taux d'anticorps neutralisants, d'IgG spécifiques du domaine de liaison des récepteurs (RBD), d'IgG spécifiques du S et d'IgM. En outre, les réponses des cellules T ont été déterminées par la détection de l'IFN- γ au jour 14 après chaque dose (92).

La plupart des effets indésirables étaient de gravité légère (grade 1) et les participants se sont rétablis dans les 48 h. Un seul cas d'hypersensibilité aiguë avec manifestation d'urticaire 48 h après la première dose du médicament à l'étude a été signalé dans le groupe 6 μ g dans la cohorte de vaccination des jours 0 et 14, qui a été classé comme grave et considéré comme possiblement lié à la vaccination. Le participant a reçu de la chlorphénamine et de la dexaméthasone et s'est rétabli dans les 3 jours, et aucune réaction similaire n'a été observée après la seconde dose du vaccin. Aucun événement indésirable grave lié à la vaccination n'a été noté dans les 28 jours suivant la vaccination.

La séroconversion au jour 14 après la vaccination a été observée chez 11 (46 %) des 24 participants du groupe 3 μ g, 12 (50 %) des 24 du groupe 6 μ g et aucun (0 %) des 24 du groupe placebo ; tandis qu'au jour 28 après le calendrier de vaccination des jours 0 et 28, la séroconversion a été observée chez 20 (83 %) des 24 du groupe 3 μ g, 19 (79 %) des 24 du groupe 6 μ g et un (4 %) des 24 du groupe placebo(92).

Dans l'essai de phase 2, lors de la sélection, 600 participants ont été initialement séparés, sans randomisation spécifique, dans la cohorte de vaccination des jours 0 et 14 et la cohorte de vaccination des jours 0 et 28, et les participants ont été assignés de manière aléatoire, en utilisant la randomisation par blocs avec une taille de bloc de cinq, pour recevoir deux doses soit du vaccin à faible dose, soit du vaccin à forte dose soit le placebo. Le principal critère d'évaluation de la sécurité était les réactions indésirables dans les 28 jours suivant l'injection chez tous les participants ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude. Le principal critère d'évaluation immunologique était le taux des anticorps neutralisants contre le virus du SRAS-CoV-2 au 14^e jour après la dernière dose dans les deux cohortes, chez les participants qui ont respecté le calendrier de vaccination à deux doses qui leur avait été attribué. L'effet indésirable le plus observé est une douleur au site d'injection. Les effets indésirables étaient légers (grade 1) et les participants se sont rétablis dans les 48 heures. Aucun événement indésirable grave lié au vaccin n'a été noté dans les 28 jours suivant la deuxième dose de vaccin. Dans cet essai de phase 2, des échantillons de sang ont été prélevés aux jours 0, 28 et 56 chez les participants de la cohorte des jours 0 et 14, et au jour 56 chez les participants de la cohorte des

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

jours 0 et 28, afin de déterminer les taux d'anticorps neutralisants et d'IgG spécifiques de RBD. Une séroconversion des anticorps neutralisants a été observée chez 109 (92 %) des 118 participants du groupe 3 µg, 117 (98 %) des 119 participants du groupe 6 µg et deux (3 %) des 60 participants du groupe placebo au jour 14 après le programme des jours 0 et 14 ; tandis qu'au jour 28 après le programme des jours 0 et 28, une séroconversion a été observée chez 114 (97 %) des 117 participants du groupe 3 µg, 118 (100 %) des 118 participants du groupe 6 µg et aucun (0 %) des 59 participants du groupe placebo.(92)

En résumé l'étude de phase ½ ont affirmé que deux doses de CoronaVac à des concentrations différentes et en utilisant différents schémas d'administration ont été bien tolérées et modérément immunogènes ce qui a soutenu l'approbation de l'utilisation d'urgence de CoronaVac en Chine et dans trois études de phase 3. L'efficacité protectrice de CoronaVac reste à déterminer. La réponse immunitaire induite par 3 µg et 6 µg de vaccin dans 0,5 ml de diluant par dose était similaire dans cette étude. Après deux doses de vaccin, les réponses immunitaires induites par le calendrier de vaccination des jours 0 et 28 étaient plus importantes que celles induites par le calendrier de vaccination des jours 0 et 14, quelle que soit la dose. L'incidence des effets indésirables dans le groupe 3 µg et 6 µg étaient similaires, indiquant l'absence de problèmes de sécurité liés à la dose, mais un suivi à long terme est nécessaire. En outre, la plupart des effets indésirables étaient légers.(92)

Zhiwei Wu et al. ont testé la sécurité et l'efficacité de CoronaVac chez des adultes en bonne santé âgés de 60 ans et plus dans un essai clinique de phase 1/2, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de CoronaVac à Renqiu. CoronaVac a été bien toléré et a induit des réponses humorales chez les adultes âgés de 60 ans et plus, ce qui soutient l'utilisation de ce vaccin dans une population plus âgée. Parmi les trois doses évaluées, les titres d'anticorps neutralisants induits par la dose de 3 µg étaient similaires à ceux de la dose de 6 µg, et supérieurs à ceux de la dose de 1,5 µg toutes administrées a 28 jours d'intervalle (95).

L'essai clinique de phase 3 s'est déroulé au Brésil, en Turquie et en Indonésie avec un nombre totale de 13060 participants âgés de 18 ans et plus. Il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du vaccin CoronaVac, ce dernier sera comparé à un placebo. Les participants volontaires seront randomisés pour recevoir deux doses intramusculaires de vaccin (3µg dans 0.5ml) ou du placebo aux jours 0 et 14, stratifiés par groupe d'âge (18 à 59 ans et 60 ans ou plus) et seront suivis pendant un an par une surveillance active de la COVID-19. Deux bases de données seront établies en fonction des groupes d'âge : une pour les adultes (18-59 ans) et une pour les personnes âgées (60 ans ou plus) (91).

Cette analyse intermédiaire a indiqué que CoronaVac était très efficace pour prévenir l'hospitalisation symptomatique liée à la COVID-19 et au moins 14 jours après la deuxième dose au Brésil l'étude a

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

montré une efficacité de 50 % contre la COVID-19 symptomatique et une efficacité de 83,7 % pour les cas graves, Les essais de phase 3 en Turquie et en Indonésie ont déclaré une efficacité de 84 % et de 65 % respectivement contre la COVID-19 symptomatique (91).

3.6.2. Vaccins à vecteur viral

3.6.2.1. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)

-Définition et technologie de développement

Le vaccin AstraZeneca est produit conjointement par AstraZeneca, un groupe pharmaceutique Suedo-Britannique et l'université d'Oxford. C'est un vaccin recombinant basé sur un vecteur viral non répliquatif, il s'agit d'un adénovirus simien prélevé sur le chimpanzé (ChAdOx1), à qui on a retiré les gènes capables de se dupliquer chez le sujet vacciné, par manipulation génétique, de sorte qu'il ne soit pas du tout offensif pour l'homme, ces gènes sont alors remplacés par ceux du SARS-CoV-2 qui « codent » pour la protéine S (la spicule). De cette manière, après l'injection du vaccin, le virus vecteur du chimpanzé pénètre dans la cellule hôte et les force à fabriquer la protéine S. L'organisme de l'hôte reconnaît la protéine S comme étrangère et produit des anticorps pour neutraliser le virus (96).

Cette technologie de fabrication présente de nombreux avantages parmi lesquels :

- On n'a pas besoin de manipuler le SARS-CoV-2 durant la production du vaccin ;
-La réponse immunitaire sera plus puissante et plus complète puisque c'est notre propre organisme qui réalise la synthèse de la protéine.

-AstraZeneca maîtrise la technique de production de virus vecteur depuis des années (97).

-Mode d'administration :

Administration en deux doses de 0.5mL chacune à un intervalle de quatre à douze semaines par voie intramusculaire dans le deltoïde de préférence.

-Conservation

Les flacons doivent être conservés à une température comprise entre +2 et +8 °C et à l'abri de la lumière.

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité :

Dans les études précliniques, une dose unique ou deux doses de la vaccination ChAdOx1 nCoV-19 ont permis de prévenir la pneumonie causée par le SRASCoV-2 chez les macaques rhésus (98).

Ces données ont permis de passer aux essais de phase ½ du vaccin vectorisé par un adénovirus de chimpanzé (ChAdOx1 nCoV-19) a eu lieu dans cinq sites au Royaume-Uni afin d'évaluer la

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin. Il s'agit d'un test en aveugle, contrôlé et randomisé, utilisant un vaccin conjugué méningococcique (MenACWY) comme témoin pour garantir l'aveuglement des participants ayant présenté des réactions locales ou systémiques très fréquentes avec les vaccinations à vecteur viral, cette étude est menée sur 1077 volontaires sains âgés de 18 à 55 ans, sans antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire ou de symptômes de type COVID-19, repartit au hasard pour recevoir le ChAdOx1 nCoV-19 en une dose de 5×10^{10} particules virales ou le MenACWY en une seule injection intramusculaire. Les participants ont été sélectionnés et suivis en fonction des groupes. Les participants ont d'abord été rassemblés dans 4 groupes. Le groupe 1 des participants a bénéficié de visites de suivi intensives et précoces à des fins d'innocuité et d'immunogénicité aux jours 3, 7, 14, 28 et 56 après la vaccination. Le groupe 2 était composé de participants chez qui on a fait des prélèvements sanguins plus importants pour l'évaluation de l'immunogénicité humorale et cellulaire que dans le groupe 4, qui était composé de participants chez qui on a fait un prélèvement de sérum pour les évaluations de l'immunologie humorale seulement. Le groupe 3 était composé de dix participants placés dans un groupe non randomisé et ayant reçu un rappel de ChAdOx1 nCoV-19 administré 28 jours après la première dose. Ces participants n'étaient pas en aveugle et ont fait l'objet d'un suivi approfondi à des fins de sécurité et d'immunogénicité, comme dans le groupe 1, après chaque dose. 56 participants dans le groupe ChAdOx1 nCoV-19 et 57 dans le groupe MenACWY ont reçu du paracétamol à titre de prophylaxie. Parmi ceux qui n'ont pas reçu d'antalgique en prophylaxie, 328 (67%) des 487 participants du groupe ChAdOx1 nCoV-19 et 180 (38%) des 477 participants du groupe MenACWY ont signalé des douleurs après la vaccination, qui étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée. Avec le paracétamol prophylactique, la douleur a été signalée par moins de participants. La fatigue et les maux de tête étaient les réactions systémiques les plus souvent signalées. D'autres effets indésirables systémiques étaient fréquents dans le groupe ChAdOx1 nCoV-19 : douleurs musculaires, malaise, frissons, et sensation de fièvre. L'intensité de ces réactions était plus élevée le premier jour et beaucoup moins importante après la deuxième dose (99).

En conclusion le ChAdOx1 nCoV-19 était sûr, toléré et immunogène, tandis que la réactogénicité était réduite par le paracétamol. Une dose unique a provoqué des réponses humorales et cellulaires contre le SRAS-CoV-2, et une vaccination de rappel a augmenté les titres d'anticorps (99).

L'essai de phase 2/3 en simple aveugle, randomisé et contrôlé de 560 adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus, ils ont été recrutés dans deux centres de recherche clinique britanniques, et dispatchés selon une progression par âge, en sous-groupes de 18-55 ans, 56-69 ans et 70ans et plus. Ils ont été repartit de manière aléatoire à recevoir soit le ChAdOx1 nCoV-19 par voie intramusculaire, soit un vaccin témoin, le MenACWY. Les groupes de 18 à 55 ans ont chacun reçu deux doses de vaccin et ont été répartis au hasard pour recevoir soit le vaccin expérimental, soit le vaccin témoin. Les groupes des

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

56-69 ans et des 70 ans et plus ont été randomisés pour recevoir soit une dose soit deux doses de vaccin et ont ensuite été randomisés pour recevoir le vaccin expérimental ou le vaccin témoin. Dans cette étude, ils ont analysé une dose plus faible de 2.2×10^{10} particules virales et une dose standard de $3.5-6.5 \times 10^{10}$ particules virales.

Ce rapport a pour but d'évaluer les résultats primaires de la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité cellulaires et humorales selon un schéma à une dose et un autre à deux doses chez les adultes de plus de 55 ans. Les réponses humorales au départ et après chaque vaccination jusqu'à un an après le rappel ont été évaluées à l'aide de plusieurs techniques analytiques. Les réactions locales et systémiques étaient plus fréquemment observées chez les sujets ayant reçu le ChAdOx1 nCoV-19 que chez ceux ayant reçu le vaccin témoin. Les effets indésirables étaient moins observés chez les adultes âgés de plus de 56 ans que chez les adultes plus jeunes, ils étaient similaires rapportées précédemment dans l'étude de la phase ½. La dose de rappel a induit un taux d'anticorps neutralisants similaires indépendamment de l'âge, les titres d'anticorps ont atteint leur pic deux semaines après. Ces résultats sont clairement en faveur des personnes âgées qui sont confrontés à un risque important de COVID-19 grave (100).

Une analyse primaire contrôlée, randomisée et en aveugle, menée au RoyaumeUni, au Brésil et en Afrique du Sud afin d'évaluer l'efficacité. Les 23 848 participants inclus dans l'analyse âgés de 18 ans et plus ont été répartis au hasard entre le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 et le groupe témoin (soit un vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W et Y, soit une solution saline). Les participants du groupe ChAdOx1 nCoV-19 ont reçu deux doses contenant 5×10^{10} particules virales; un sous-groupe de l'essai britannique a reçu une demidose comme première dose (faible dose) et une dose standard comme deuxième dose. Chez les participants ayant reçu deux doses standard, l'efficacité du vaccin était de 62% et chez les participants ayant reçu une faible dose suivie d'une dose standard, l'efficacité était de 90%. L'efficacité globale du vaccin dans les deux groupes est égale à 70,40%.

Les premières données provisoires sur l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin à vecteur viral contre le coronavirus, ChAdOx1 nCoV-19, évalué en quatre essais dans trois continents sur des populations géographiquement et ethniquement diverses. Ces données montrent une efficacité vaccinale significative de 70,4 % après deux doses et une protection de 64,1 % après au moins une dose standard, contre la maladie symptomatique, sans aucun problème de sécurité.(96)

Certains pays européens ont suspendu son utilisation à titre préventif en raison de rapports de troubles de la coagulation rares chez des personnes recevant ce vaccin. Cependant, l'OMS et l'AEM (agence européenne des médicaments) estiment que les avantages du vaccin AstraZeneca l'emportent sur les risques et recommandent donc la poursuite de la vaccination.

Le vaccin AstraZeneca semble être associé au risque de CVT (thrombose veineuse cérébrale) et de CID (coagulation intravasculaire disséminée). Ces événements sont très rares. Ce risque est des

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

milliers de fois inférieure au risque de COVID-19 sévère.(96) C'est En Autriche, en Italie et dans les pays nordiques que les premiers cas de problèmes de coagulation ont été signalé. Cela a déclenché des signaux d'alerte de pharmacovigilance dans les pays de l'Union Européenne, et les autorités nationales ont examiné encore plus précisément l'escalade de problèmes similaires (101). L'Allemagne a ensuite décidé de suspendre l'utilisation des vaccins après 7 cas signalés pour 1,5 million de personnes vaccinées, ce qui a incité la France à suspendre également le vaccin, dans l'attente d'une analyse plus approfondie des cas graves signalés dans le pays. L'OMS et l'AEM ont rapidement déclaré que la balance entre risques et bénéfices est toujours en faveur du vaccin (102).

Quelles sont les causes de ces thromboses ?

Dans le cadre d'une campagne à grande échelle lors d'une pandémie, la survenue d'une thrombose peut être liée à un ou plusieurs de ces facteurs (cancer, traumatisme, sepsis, infections dont COVID-19, alitement prolongé, consommation toxique maladies génétiques et auto-immunes...) et être concomitante à la vaccination. Cependant, afin de soutenir l'hypothèse d'une relation causale entre vaccination et thrombose, nous avons proposé l'hypothèse physiopathologique (103).

3.6.2.2. Le vaccin Janssen Ad26.COV2.S (Jonhson& Jonhson) :

-Définition et technologie de développement

C'est un vaccin a vecteur viral non répliatif, il a été développé par l'entreprise pharmaceutique américaine Jonhson & Jonhson, il consiste en un vecteur adénovirus recombinant incapable de se répliquer de serotype 26 (Ad26), qui code pour la forme complète et stabilisée de la protéine de spicule du SRASCoV2, il ne contient aucun adjuvants, conservateurs, ou matières d'origine animale (104).

-Administration

En une seule injection intramusculaire (dose de 0,5 ml) et destiné aux adultes de

18 ans et plus (105).

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité :

Les essais de phases^{1/2} randomisés, en double aveugle et contrôlés contre placebo visent à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité du candidat vaccin COVID-19 de Janssen, ils ont débuté en juillet chez des adultes en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans (cohorte 1) et ceux âgés de 65 ans ou plus (cohorte 3) à la dose de 5×10^{10} ou 1×10^{11} particules virales par millilitre ou un placebo selon un schéma en une ou deux doses. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre, la fatigue, les maux de tête, la myalgie et la douleur au point d'injection. Ils étaient moins fréquents dans la cohorte 3 que dans la cohorte 1 et chez les personnes ayant reçu la faible dose de vaccin que chez

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

celles ayant reçu le placebo. Des titres d'anticorps neutralisants contre le virus de type sauvage ont été détectés chez plus de 90 % de tous les participants au jour 29 après la première dose de vaccin, et ont atteint 96 % au jour 57. Le taux d'anticorps neutralisants reste stable jusqu'au jour 71 au moins (104).

L'étude a également évalué un schéma de vaccination d'une seconde dose du vaccin, les données montrent qu'elle a permis d'augmenter le taux d'anticorps neutralisants d'un facteur de 2,6 à 2,9 avec une réactogénicité beaucoup plus faible que la première dose (104).

Les résultats ont indiqué que le vaccin avait un bon profil de sécurité et immunogénicité après une seule dose et seuls des effets indésirables légers à modérés ont été signalés ; Cela conduit à procéder à deux essais de phase 3 pour évaluer l'efficacité d'un schéma à une ou deux doses de la concentration la plus faible (5×10^{10} particules virales) d'Ad26.COV2.S (104).

L'étude de phase 3 est un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, mené chez des personnes âgées de 18 ans et plus. L'essai est mené dans huit pays (en Argentine, au Brésil, au Chili, en Colombie, au Mexique, au Pérou, en Afrique du Sud et aux États-Unis), inclut une population diverse et large, dont 34 % de participants âgés de plus de 60 ans (106). L'essai international de phase 3 a montré l'efficacité d'une dose unique du vaccin Ad26.COV2.S dans la prévention de la COVID-19. L'efficacité était de 67% contre la forme modérée de la maladie apparaissant au moins 14 jours après l'administration. Une efficacité plus élevée a été enregistrée contre la forme sévère de la COVID-19, elle a atteint 77% et 85% apparus respectivement 14 jours et 28 après l'administration du vaccin (107).

3.6.2.3. Le vaccin Sputnik (GAMALEYA) :

-Définition et technologie de développement

C'est un vaccin anti COVID-19 à vecteur viral non répliquatif (Adénovirus), développé par le centre national de recherche en épidémiologie et microbiologie russe GAMALEYA conformément aux bonnes pratiques de fabrication. Sputnik V également connu sous le nom de Gam-COVID-Vac. Elle est basé sur la combinaison de deux adénovirus: Ad5 et Ad26 qui se recombinent avec la protéine S du SRAS-CoV-2, qui incite l'organisme à développer une réponse immunitaire à son égard. Les chercheurs de Gamaleya ont notamment opté pour deux vecteurs adénoviraux différents (rAd26 et rAd5) car l'utilisation du même adénovirus pour les deux doses pourrait favoriser une réponse immunitaire de l'organisme contre le vecteur et à le détruire lors de l'administration de la seconde dose (figure 15). L'utilisation de deux vecteurs différents réduit ce risque (108).

-Mode d'administration

Administration par voie intramusculaire selon un schéma de deux doses à 21 jours d'intervalle contenant 10^{11} particules virales chacune. Les deux adénovirus sont administrés séparément,

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Ad26-s avec la première injection, Ad5-s avec la seconde agissant comme un rappel de la première (109).

-Conservation

Le vaccin peut être stocké dans un réfrigérateur conventionnel à température allant de + 2 à + 8 degrés Celsius, évitant le besoin d'investir dans une infrastructure de chaîne de froid supplémentaire.(110)

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

Dans les études précliniques du vaccin, une forte réponse immunitaire humorale et cellulaire a été induite chez les primates non humains, assurant une protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Le vaccin a présenté une protection de 100 % dans un modèle létal de provocation par le SRAS-CoV-2 chez des hamsters immunodéprimés. Aucune exacerbation de l'infection dépendante des anticorps n'a été observée chez les animaux vaccinés ou exposés au SRAS-CoV-2.

Le vaccin a été présenté sous deux formes, congelé (Gam-COVID-Vac) et lyophilisé (Gam-COVID-Vac-Lyo). Chaque dose du vaccin contenait 10^{11} particules virales par dose pour les deux adénovirus recombinants. Afin d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de ces deux formulations, Logunov et al. ont donc mené deux études ouvertes de phase 1/2 non randomisées auprès de 76 volontaires adultes sains (hommes et femmes), âgés de 18 à 60 ans. Dans la phase 1 des deux études, dix-huit volontaires (neuf par groupe) ont reçu au jour 0 une dose de rAd26-S ou de rAd5-S et leur innocuité a été évaluée au cours de 28 jours. La phase 2 des études a débuté 5 jours après la vaccination de la phase 1, après une évaluation provisoire de la sécurité. vingt volontaires ont reçu une vaccination prime-boost, avec une dose de rAd26-S administrée par voie intramusculaire au jour 0 et une dose de rAd5-S administrée par voie intramusculaire au jour 21. Les réactions au site d'injection, la réactogénicité systémique ainsi que l'immunogénicité ont été surveillés pendant 28 jours après la première injection (dans les phases 1 et 2) et au jour 42 (phase 2 uniquement). La douleur au site d'injection, l'hyperthermie, les céphalées, l'asthénie et les douleurs musculaires et articulaires ont été les effets indésirables les plus fréquents. Le vaccin hétérologue a été bien toléré et a produit des réponses immunitaires humorales et cellulaires chez les adultes en bonne santé. Comparé aux personnes qui se sont rétablies de la COVID-19, le titre d'IgG est significativement plus élevé, confirmant l'efficacité du vaccin. Une analyse des anticorps qui neutralisent le SRAS-CoV-2 a montré une augmentation significative au jour 14 et a continué à augmenter pendant la période d'observation. La réponse des cellules T spécifiques de la protéine de pointe a été détectée au jour 28 après la vaccination, avec respectivement 2,5 % de CD4+ et 1,3 % de CD8+ pour la formulation congelée, et 1,3 % de CD4+ et 1,1 % de CD8+ pour celle lyophilisée (110).

Par la suite, Logunov et al. ont réalisé une autre étude dont l'objectif principal était d'évaluer les mêmes paramètres mais à une plus grande échelle. Un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle,

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

contrôlé par placebo a été menée à Moscou, en Russie, dans le but d'évaluer l'efficacité l'immunogénicité et la sécurité de Gam-COVID-Vac (111).

Dans cette étude, 21 977 adultes âgés de 18 à 60 ans, en bonne santé sans antécédents de la COVID-19, ont été répartis au hasard pour recevoir soit 0,5 ml/dose du vaccin ou placebo, selon la stratégie de prime-boost : un intervalle de 21 jours entre la première dose (rAd26) et la deuxième dose (rAd5), les deux vecteurs portant le gène de la glycoprotéine S complète du SRAS-CoV-2. Les visites d'observation ultérieures ont été faites au jour 28 (± 2 jours), au jour 42 (± 2 jours) et au jour 180 (± 14 jours). Au cours des visites d'observation, les paramètres vitaux ont été évalués chez tous les participants à l'essai et les changements dans l'état et le bien-être des participants par rapport à la visite précédente ont été enregistrés.

Dans l'analyse d'efficacité intermédiaire, le taux d'incidence a montré que l'immunité requise pour la prophylaxie est établie dans les 18 jours suivant la première dose. Ainsi, Sputnik V a été 91,6% efficace dans la prévention des cas graves de COVID-19.

La protection a été obtenue dans tous les groupes d'âge, y compris les personnes âgées de plus de 60 ans. Quatre décès sont survenus dans le groupe vacciné (n=3) et dans le groupe placebo (n=1), qui se sont avérés sans rapport avec le vaccin. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été enregistré (111).

3.6.3. Les vaccins à ARNm

3.6.3.1. Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)

-définition et technologie de développement

Le vaccin BioNTech-Pfizer est un vaccin développé par la BioNTech allemande en partenariat avec le géant américain Pfizer. Ce candidat-vaccin à ARN messager (ARNm) nucléosidique encapsulé dans des nanoparticules lipidiques codant pour la totalité de la protéine S (112) Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 12ans et plus pour prévenir la COVID-19 (113).

-Mode d'administration

Il est administré en deux doses à 12 jours d'intervalle par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde, chaque dose doit contenir 0,3 ml de vaccin.

-Conservation

Ce vaccin ne contient aucun adjuvant ou conservateur, il doit être conservé dans des fioles dans un congélateur à ultra-basse température (entre -80 °C et -60 °C) et à l'abri de la lumière jusqu'à utilisation, mais l'agence américaine du médicament a déclaré qu'il pouvait être conservé à -25°C.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Ces fioles peuvent être décongelées et conservées au réfrigérateur entre +2 °C et +8 °C jusqu'à 120 heures (5 jours). Les fioles décongelées ne doivent pas être recongelées (114).

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

BioNTech et Pfizer ont lancé un programme coordonné, en réponse à l'urgence sanitaire mondiale causée par la pandémie, afin de comparer quatre candidats vaccins pandémiques COVID-19 à base d'ARN (BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2, et BNT162c2)(115) dans des études cliniques menées en Allemagne (BNT162-01) et aux États-Unis (C4591001). Le programme a été conçu pour soutenir la sélection d'un seul candidat vaccin et d'un seul calendrier de dose pour un essai international décisif comparant la sécurité et l'efficacité. Selon les résultats précliniques allemands, deux candidats-vaccins à base de nanoparticules lipidiques et d'ARN modifié par des nucléosides ont été évalués dans la phase 1 de l'essai aux États-Unis. L'un de ces candidats, BNT162b1, code pour le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du SRASCoV-2. L'autre candidat, BNT162b2, code pour la protéine Spike complète du SARS-CoV-2, mutée pour la conserver dans sa configuration préfusionnelle, pour imiter plus fidèlement le virus intact avec lequel les anticorps neutralisants du virus doivent interagir. (116) Les deux candidats ont induit des réponses cellulaires favorables, avec la production de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène viral, ainsi que des niveaux élevés d'anticorps neutralisants chez différentes espèces animales et des effets protecteurs face au SARS-CoV-2 chez les primates (117).

Un essai de phase 1 contrôlé par placebo, en aveugle et à doses croissantes, a été mené aux États-Unis, les chercheurs ont administré au hasard soit un placebo soit l'un des deux vaccins candidats à base d'ARN, à 195 individus séparés selon leur âge en deux groupes des adultes en bonne santé âgés entre 18 et 55 ans, et des adultes âgés entre 65 et 85 ans. Le critère principal de jugement est l'innocuité en évaluant les réactions locales et systémiques et les événements indésirables, l'immunogénicité est un critère secondaire. Les groupes de l'essai ont été définis selon le candidat vaccin, l'âge des participants et la dose de vaccin (10 µg, 20 µg, 30 µg et 100 µg). 13 groupes de 15 participants, 12 participants ont reçu le vaccin et 3 ont reçu le placebo. Dans tous les groupes sauf un, les participants ont reçu deux doses de 0.5ml chacune, avec un intervalle de 21 jours entre les doses ; dans un groupe (100 µg de BNT162b1), les participants ont reçu une dose (118).

Les données de cet essai de phase 1 portant sur deux candidats-vaccins ont montré un profil de tolérance global favorable pour BNT162b2, comparé au BNT162b1 qui a une reactogénicité plus élevée en particulier dans le groupe des plus âgés, les effets indésirables légers à modérés et transitoires les plus observés: douleur au site d'injection, fièvre, frissons, fatigue, céphalées, douleurs musculaires et articulaires, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, ces effets sont plus fréquents chez les femmes (118).

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

En comparant les données cliniques obtenues après la vaccination par différentes doses les résultats ont été en faveur d'avancer le BNT162b2 au niveau de la dose de 30µg vers l'essai international de phase 2-3 pour évaluer sa sécurité et son efficacité. Ainsi la réponse immunitaire et le profil de toxicité à la dose sélectionnée de 30µg, relativement faible, indiquent que le candidat vaccin BNT162b2 modRNA présente un équilibre favorable entre réactogénicité et immunogénicité (118).

Pfizer et BioNTech ont finalisé l'étude de phase 2/3 après évaluation par des agences de réglementation internationales, notamment la FDA (Food and Drug Administration) et l'Institut Paul-Ehrlich en Allemagne (119). L'essai de phase III randomisé en double insu, contrôlé contre placebo, menée au Brésil, en Afrique du sud, en Argentine et aux États-Unis. L'étude a pour but d'obtenir les données de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité essentielles à l'évaluation réglementaire. elle a inclus 43 548 participants âgés de 16 ans et plus, 43 448 ont reçu deux injections de placebo ou de 30µg du vaccin candidat à 21 jours d'intervalle : 21 720 avec BNT162b2 et 21 728 avec le placebo. Parmi les participants ayant reçu BNT162b2, 8 cas de COVID-19 sont survenus une semaine après la deuxième dose et 162 cas parmi ceux qui ont reçu le placebo ce qui prouve que le BNT162b2 est efficace à 95% pour prévenir la COVID-19 (120).

La protection contre la COVID-19 est apparue dans la deuxième semaine après la première vaccination et après la deuxième vaccination, le taux de protection a augmenté jusqu'à 95%. Une efficacité similaire du vaccin a été observée dans les sous-groupes définis par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle et les pathologies préexistantes. Sur les 10 cas graves de COVID-19 survenus après la première dose, 9 cas sont apparus chez des receveurs de placebo et 1 cas est apparu chez des receveurs de BNT162b2. Le profil de sécurité du BNT162b2 sont une brève douleur, légère à modérée, de la fatigue et des maux de tête au site d'injection (120).

Les données de cet essai sont rares pour les personnes de plus de 75 ans, absentes pour les enfants, les femmes enceintes ou les patients immunodéprimés. L'efficacité n'a été mesurée que chez les patients présentant des symptômes et il n'y a aucune preuve qu'elle ait un effet potentiel sur l'excrétion du virus. Les données dites «réelles» de la vaccination de masse d'Israël montrent que l'efficacité des vaccins est superposable à celle de l'essai randomisé.(119)

Après évaluation de sa qualité, innocuité et efficacité l'OMS a accordé l'autorisation d'utilisation d'urgence du vaccin Pfizer BioNTech, le 31 décembre 2021 dans le cadre de l'accord EUL et l'a recommandé aux personnes de plus de 16 ans.(121) Le vaccin s'est avéré sûr et efficace même pour les personnes souffrant de diverses maladies graves (l'hypertension artérielle, le diabète, l'asthme, les maladies pulmonaires, les maladies du foie ou des reins et les infections chroniques stables ou contrôlables).

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Des recherches supplémentaires doivent être menées par rapport à l'impact du vaccin sur les populations immunodéprimées. Les personnes vivant avec le VIH sont plus exposées au risque de COVID-19 sévère. Les personnes ayant déjà contracté le virus peuvent décider de reporter leur vaccination anti COVID-19 et attendre une période ne dépassant pas 6 mois après l'infection (122).

3.6.3.2-Vaccin ARNm-1273 (NIAID – Moderna)

-Définition et technologie de développement

Ce vaccin développé par le laboratoire de l'industrie pharmaceutique Moderna therapeutics a Cambridge. C'est un vaccin à ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui code pour la protéine S stabilisé par pré-fusion. Une fois le vaccin ARNm-1273 à l'intérieur des cellules hôtes, la traduction et la production de protéines sont lancées pour stimuler la réponse immunitaire.

-Administration par voie intramusculaire, selon un schéma de deux doses de 0.5 ml chacune à un intervalle de 28 jours

-Conservation

Stockage au congélateur a une température entre -25° et -15°C , à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine, conservation à une température de 2° à 8°C pour une durée maximale de 30 jours, et à température ambiante pour une journée.

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

Pour évaluer son efficacité le vaccin a fait l'objet de différents essais cliniques. Un essai préclinique a été réalisé sur des souris en les immunisant avec différentes doses (0,01, 0,1, ou $1\mu\text{g}$) du vaccin Moderna. Les résultats ont montré un niveau élevé du taux d'anticorps neutralisant le pseudo-virus, Ainsi que chez les souris exprimant une forme mutée de la protéine S. En outre, la dose de $1\mu\text{g}$ entraîne une forte réponse des cellules T cytotoxiques (123). Des essais de phase I ont été réalisés sur 45 volontaires sains âgés de 18-55 ans en leur injectant trois doses différentes du vaccin Moderna (25, 100 ou $250\mu\text{g}$) à 28 jours d'intervalle. L'étude a montré que la réponse anticorps spécifique a été détectée de manière dose-dépendante et a atteint un état d'équilibre au jour 15 après la première injection. Des anticorps spécifiques significatifs ont été retrouvés chez moins de la moitié des participants après la première dose, alors qu'ils ont été détectés chez tous les participants après la deuxième dose de rappel. En outre, la réponse la plus importante était associée aux doses de 100 et $250\mu\text{g}$ qui ont marqué une plus grande réponse des cellules T CD4. Le rapport d'analyse de l'efficacité du vaccin Moderna chez les personnes âgées de 58 ans et plus a été publié par la revue NEJM(New England Journal of Medicine), qui a démontré que les réponses en anticorps détectées chez les personnes âgées étaient similaires à celles observées chez les personnes plus jeunes (123).

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Un essai clinique de phase III randomisé et contrôlé par placebo a été mené dans 99 centres aux États-Unis, ce sont 30 420 personnes de dix-huit ans et plus qui ont été enrôlées dans cet essai de Moderna. Dans ce centre, les personnes à haut risque de SRAS-CoV-2 ou de ses complications ont reçu un traitement placebo ou deux injections intramusculaires, concentrées à 100 µg dans 0,5 millilitre de solution saline, séparées de 28 jours. 1,5% et 1,1% des participants des groupes vaccin et placebo ont eu des réactions d'hypersensibilité, dont 3 cas de paralysie faciale froide dans le groupe vaccin et 1 cas dans le groupe placebo. D'autres effets indésirables locaux : une douleur localisée au site de l'injection concomitante à la vaccination, puis des effets indésirables systémiques classiques comme une fatigue, des maux de tête et des douleurs musculaires qui disparaissent généralement deux ou trois jours après. Le vaccin ARNm-1273 a montré une efficacité de 94,1% dans la prévention de la maladie de COVID-19, y compris les cas sévères. Hormis des réactions locales et systémiques transitoires, aucun problème de sécurité n'a été identifié(124).

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre et lieu d'étude

L'étude a eu lieu au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC).

L'UCRC a été inauguré officiellement le 6 mars 2006, Ce programme de recherche est le fruit d'un partenariat entre l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) et l'Institut National d'allergie et des maladies infectieuses des Instituts Nationaux de la Santé des Etats Unis d'Amérique (NIH/NIAID).

L'UCRC possède plusieurs laboratoires :

Un Laboratoire Core Immunologie ; un Laboratoire Clinique ; un Laboratoire de Tuberculose et des Fièvres hémorragiques ; un Laboratoire de biologie moléculaire ; un Laboratoire d'épidémiologie moléculaire du VIH

La vision de l'UCRC est de devenir un centre international d'excellence en recherche clinique en Afrique de l'Ouest, qui aura pour mission d'améliorer la qualité des soins de santé à l'échelle nationale, régionale et mondiale en facilitant l'excellence en recherche clinique selon des normes internationales, le renforcement des capacités de recherche et de formation.

L'UCRC, qui est un centre de recherche situé à l'hôpital du Point g a ouvert son centre de vaccination COVID-19 pour apporter un soutien aux structures de santé existantes et faciliter la vaccination des chercheurs et des travailleurs de la santé à l'hôpital du Point G. En tant que centre de recherche, cette étude a été intégrée aux activités de vaccination de routine COVID-19 à l'UCRC.

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude longitudinale qui s'est déroulée du 8 avril 2021 au 30 juin 2021 soit une période de 3 mois.

4.3. Population d'étude

Les personnes vacciner contre la covid 19 à l'UCRC, étaient notre population d'étude pendant la période d'étude.

4.3.1 Critères d'inclusion

Toute personne ayant reçu le vaccin COVISHIELD® à l'UCRC et ayant accepté de faire partie de notre étude.

4.3.2 Critères de non-inclusion

Les refus de participation à l'étude.

4.4. Considérations éthiques

Nous avons obtenu l'approbation du comité d'éthique par la lettre N°2021/293/CE/USTTB. Le consentement libre et éclairé des personnes interrogées a été obtenu. Pour garantir la confidentialité et l'anonymat le nom du participant figure seulement sur un fichier de correspondance avec son code. Le code est ensuite utilisé lors de l'expérience et du traitement des données.

4.5. Collecte des données

4.5.1. Méthodes de collecte

Un questionnaire semi-structuré a été administré par appel téléphonique à J0 (Jour de vaccination), à J7 (septième jour après la vaccination) et à M1 (premier mois après la vaccination)

Les variables suivantes ont été collectées :

Les données sociodémographiques : âge, sexe;

La consommation : la prise de thé, de café, de l'alcool ;

Les antécédents médicaux et pathologies préexistantes ;

Les effets secondaires survenus.

4.5.2. Outils et collecte des données

Les trois questionnaires semi-structurés ont été déployés sur Kobo toolbox

KoBoToolbox est un logiciel gratuit et en accès ouvert pour la localisation et la collecte de données descriptives. Les informations peuvent être collectées sur les sites du patrimoine via des tablettes et des téléphones portables à l'aide de l'application KoBoCollect ou via l'interface du navigateur Web, même lorsque ces appareils sont hors ligne. Les données descriptives et de localisation enregistrées sur le terrain peuvent ensuite être synchronisées avec le logiciel SIG une fois la connexion Internet rétablie.

4.6. Echantillonnage

La taille de l'échantillon a été calculée à l'aide de la formule de SCHWARTZ $n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2} = \frac{(1,96)^2 \times (0,50) \times (1-0,50)}{(0,05)^2} \approx 388$, où n= taille de l'échantillon Z= 1,96 à 95 % d'intervalle de confiance p= prévalence de l'étude précédente 50 % q= 1-p= marge d'erreur, 5 %.

Au total, 441 volontaires vaccinés ont été inclus dans cette étude après avoir reçu la première dose de vaccin COVISHIELD®.

Comme ne peut varier au dessus ou en dessous de 388 et que la valeur n'affecte pas toutes les analyses, il y a aussi les abandons ou non répondants, nous avons donc inclus toutes les personnes acceptant de faire partir de notre étude.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Dans l'analyse bivariée puis dans la régression logistique le logiciel R a trié les données et choisi 414 personnes.

Dans notre étude, là où la valeur de compte, nous avons $n = 414$ proche de 388.

4.7 Traitements et Analyse des données

Nos données ont été traitées sur le Microsoft office Excel 2013 et analysées sur le logiciel R.

- ✓ **Plan d'analyse :** nous avons réalisé dans un premier temps une analyse bivariée. Ainsi les facteurs évalués dans l'analyse bivariée ont été analysés plus en détail à l'aide d'une régression logistique multiple pour déterminer la force dont chaque facteur prédit le développement d'un effet secondaire tout en contrôlant chacun des autres facteurs. Dans la régression logistique multiple, la variable dépendante est binaire (dans ce cas, a développé un effet secondaire ou n'a pas développé d'effet secondaire), et la probabilité attendue qu'un participant développe un effet secondaire est modélisée statistiquement sous forme de rapport de cotes. Le seuil de significativité a été fixé à toute valeur de $p < 0,05$.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

5. RESULTATS

Notre étude s'est portée sur 441 volontaires vaccinés à l'UCRC. Les hommes étaient majoritairement représentés. Au totale 270 sur 441 volontaires ont manifesté des effets secondaires.

Tableau II : Répartition selon l'âge

Age (ans)	Effectifs	Pourcentages
[18-25[30	6,8%
[25-35[120	27,2%
[35-45[130	29,4%
[45-55[72	16,3%
[55-65[68	15,4%
[65-plus [21	4,7%
Total	441	100%

L'âge moyen était de $41,9 \pm 12,1$ ans avec des extrêmes de 18 et 74 ans

La tranche d'âge de [35-45[ans était la plus représentée avec 29,4%. Alors que les personnes âgées de plus de 65 ans étaient les moins représentées avec 4,7%.

Tableau III : Répartition selon le sexe

Sexe	Effectifs	Pourcentages
Masculin	337	76%
Féminin	104	24%

Le sexe-ratio était de 3,2 en faveur du sexe masculin soit 76%. Le sexe masculin était le plus représenté avec 76%.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Tableau IV : Répartition selon la consommation

Consommation	Effectifs	Pourcentages
Café	25	5,6%
Alcool	20	4,5%
Cigarette	38	8,6%
Thé	228	51,1%

Comme consommation, le thé vert de chine était le plus consommé par nos participants soit 51,1%.

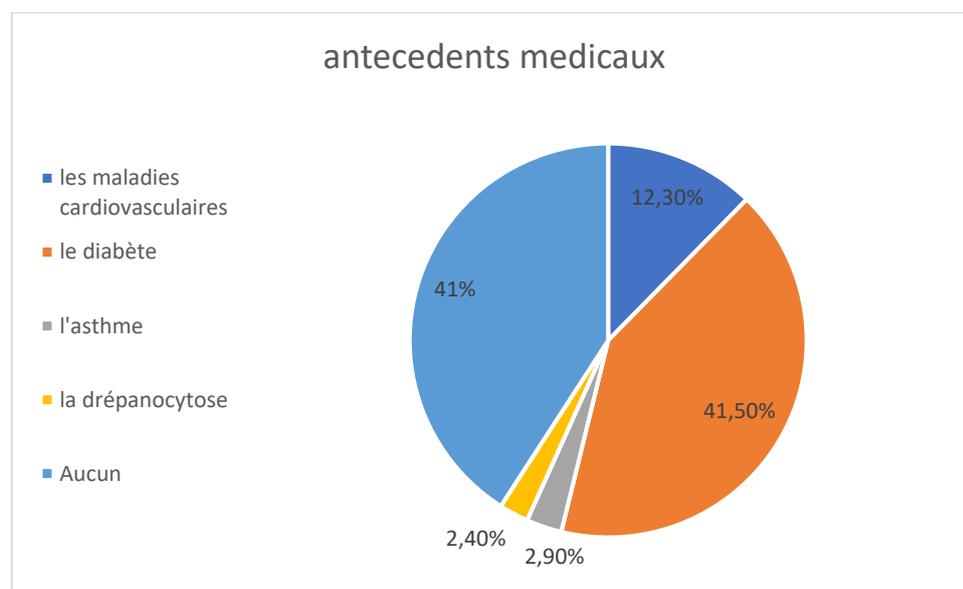


Figure 9 : Répartition selon l'historique médicale

Les antécédents médicaux suivants : les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'arthrose, l'asthme et la drépanocytose ont été déclaré par nos participants volontaires dans 59% (260/441) avec des proportions respectives 12,2% , 41,5%, 2,9% et 2,4%.

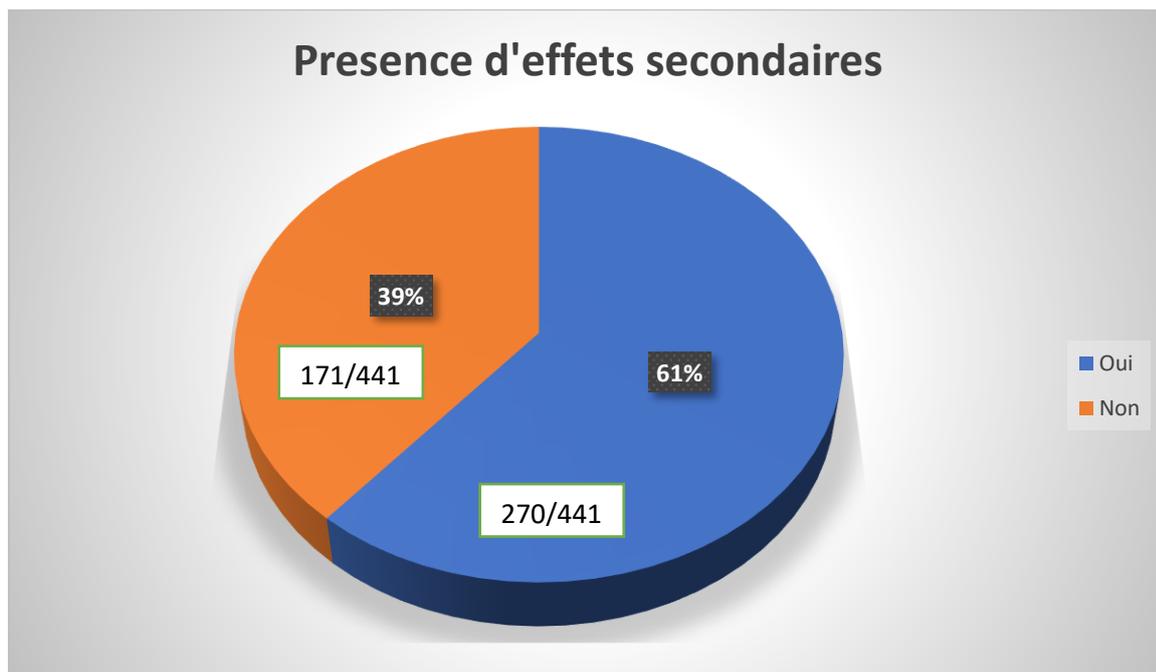


Figure 10: Répartition selon la présence d'effets secondaires

Parmi, nos participants volontaires, plus de la moitié soit 61% (270/441) ont manifestés des effets secondaires post vaccination.

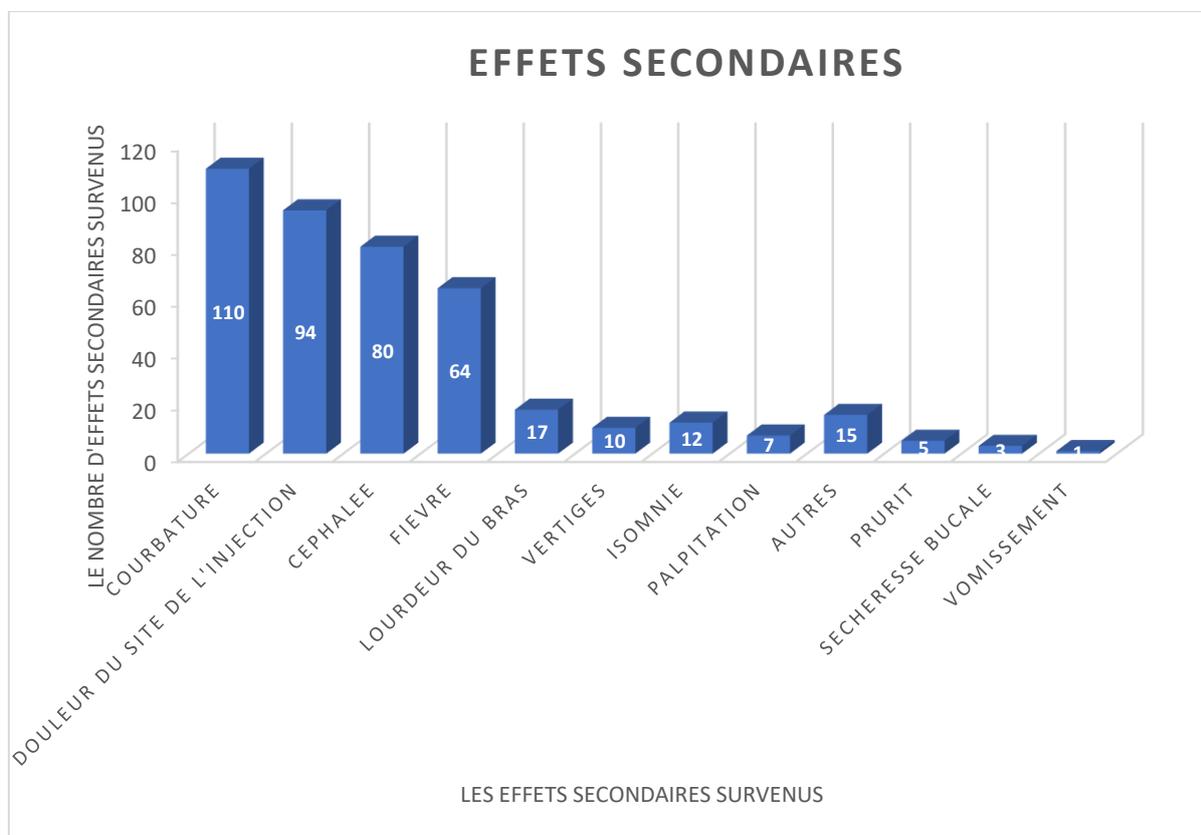


Figure 11 : Répartition selon les effets secondaires

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Une seule personne pouvait avoir un ou plusieurs effets indésirables à la fois, au total 418 effets secondaires ont été signalés. Les effets secondaires fréquemment rapportés par nos participants volontaires étaient entre autres : la courbature (fatigue) (24,9%), la douleur du site de l'injection (21,9%), les céphalées (18,1%), la fièvre (14,5%).

Les effets secondaires rarement rencontrés par les participants à notre étude sont : La lourdeur du bras, des vertiges, l'insomnie, la palpitation, la prurit, la sécheresse buccale et le vomissement.

Tableau V : Evaluation de la gravité des effets indésirables

Participants	N=441
Consulté un médecin	
Non	427 (96,8%)
Oui	14 (3,2%)
Incapacité à faire ses activités de routine	
Non	206 (91,2%)
Oui	39 (8,8%)

Au moins 39 personnes n'ont pas pu faire leurs activités de routine, 14 personnes ont consulté un médecin à cause de ces effets indésirables.

Tableau VI : Résultat de l'analyse bivariée

Caractéristiques	n = 263 Effets indésirables OUI	n = 151 Effets indésirables NON	Total, N = 414
Sexe			
Feminin	62 (65%)	33 (35%)	95 (100%)
Masculin	201 (63%)	118 (37%)	319 (100%)
Groupe_Age			
[18 - 25[4 (14%)	24 (86%)	28 (100%)
[25 - 35[44 (37%)	74 (63%)	118 (100%)
[35 - 45[42 (34%)	81 (66%)	123 (100%)
[45 - 55[18 (26%)	50 (74%)	68 (100%)

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

[55 - 65[30 (54%)	26 (46%)	56 (100%)
[65 - Plus[13 (62%)	8 (38%)	21 (100%)
Diabète			
Non	161 (69%)	74 (31%)	235 (100%)
Oui	100 (57%)	75 (43%)	175 (100%)
Maladie Cardiovasculaire			
Non	233 (63%)	135 (37%)	368 (100%)
Oui	30 (65%)	16 (35%)	46 (100%)
Drépanocytose			
Non	259 (64%)	146 (36%)	405 (100%)
Oui	4 (44%)	5 (56%)	9 (100%)
Asthme			
Non	258 (64%)	148 (36%)	406 (100%)
Oui	5 (63%)	3 (38%)	8 (100%)
Cigarette			
Non	236 (63%)	138 (37%)	374 (100%)
Oui	25 (69%)	11 (31%)	36 (100%)
Alcool			
Non	251 (64%)	142 (36%)	391 (100%)
Oui	12 (58%)	9 (42%)	19 (100%)
Thé			
Non	122 (63%)	72 (37%)	192 (100%)
Oui	141(64%)	79 (36%)	218 (100%)
Café			
Non	248 (64%)	141 (36%)	389 (100%)
Oui	15 (60%)	10 (40%)	25 (100%)

Pour l'analyse bivariée, les pourcentages des effets secondaires sont présentés pour chaque variable pouvant être un facteur, en deux groupes : le groupe des oui et le groupe des non. Par exemple pour la variable café nous avons 25 consommateurs et 389 non consommateurs, parmi les consommateurs nous avons 15/25 soit (60%) de personnes qui ont subi au moins un effet indésirable et 10/25 soit 40% de personnes n'ont pas signalé aucun effet indésirable, sur les 389 non consommateurs 248/389 soit 64% ont signalé au moins un effet indésirable contre 141/389 (36%).

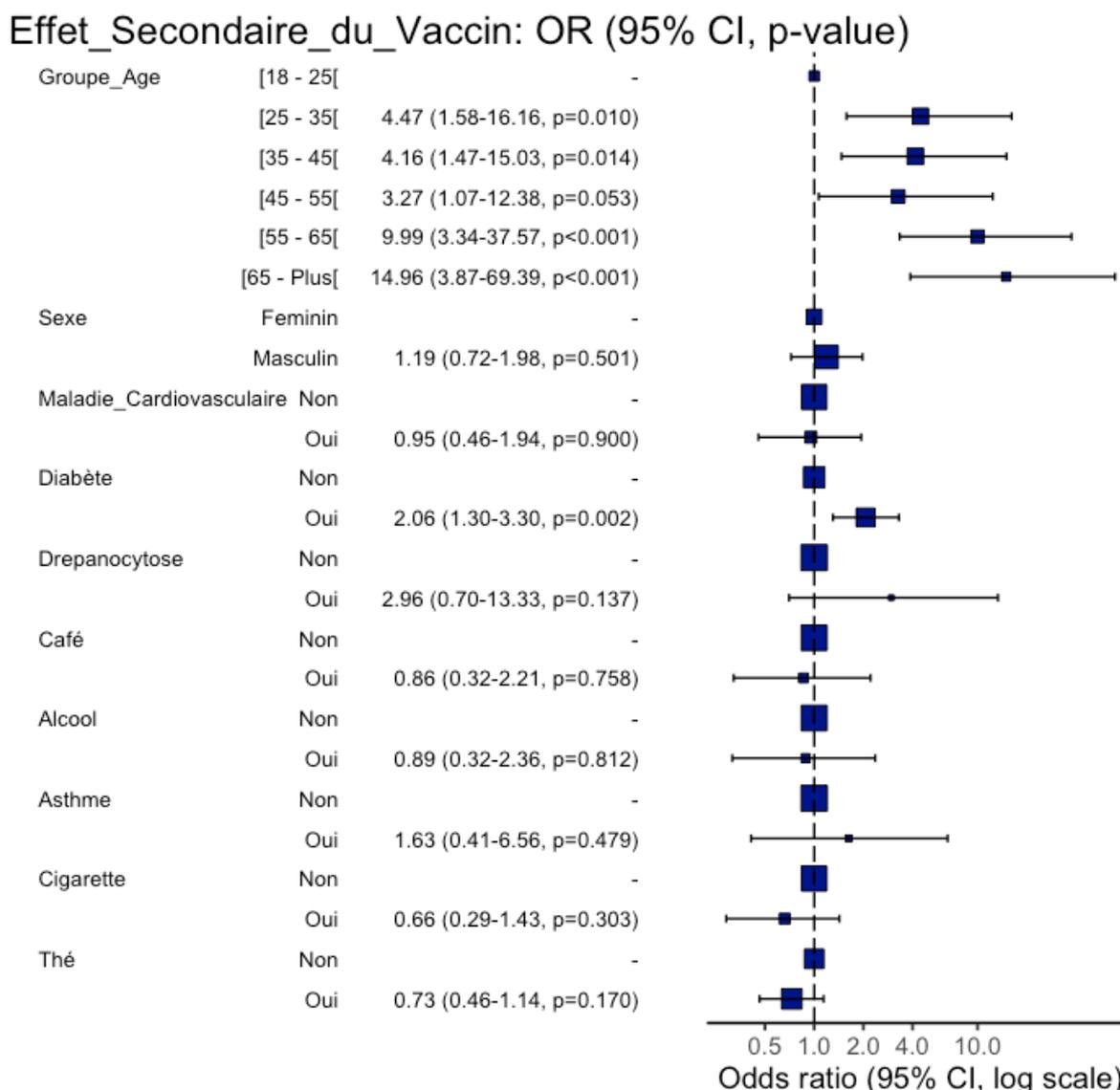


Figure 12. Régression logistique multiple avec développement d'effets secondaires

A travers la figure nous pouvons voir encore plus clair que l'intervalle de confiance des personnes diabétiques et les groupes d'âges n' inclut pas 1, il y'a donc une association significative entre l'âge, le statut diabétique et la manifestation d'effets secondaires. Les participants diabétiques étaient deux fois plus en risque de faire au moins un effet secondaire a la vaccination comparée aux participants non diabétiques.

L'ordre ratio (OR) des personnes âgées de 18 à 25 ans étant la valeur de référence dans les groupes d'âges, pour un intervalle de confiance à 95% et p-value < à 0,05. OR du groupe d'âge [45-55[n'est pas significatif car p-value = 0,053 > 0,05. Les groupes d'âges de [25-35[, [35-45[, [55-65[et de 65ans et plus ont respectivement une probabilité de 4,47 ; 4,15 ; 9,99 et 14,96 d'avoir au moins un effet secondaire par rapport au groupe d'âge de [18-25[.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

6.1. Caractéristiques sociodémographiques

✓ Age :

Dans notre étude l'âge moyen était de 42 ± 12 ans avec des extrêmes de 18 et 74 ans.

Une étude similaire réalisée au Maroc par K. Aitnasser et al.(125) a rapporté une moyenne d'âge de 32 ans.

Ces résultats démontreraient une participation massive de la jeunesse à la vaccination contre la COVID-19.

L'ordre ratio (OR) des personnes âgées de 18 à 25 ans étant la valeur de référence dans les groupes d'âges, pour un intervalle de confiance à 95% et p -value $< 0,05$. OR du groupe d'âge [45-55[n'est pas significatif car p -value = $0,053 > 0,05$. Les groupes d'âges de [25-35[, [35-45[, [55-65[et de 65ans et plus ont respectivement une probabilité de 4,47 ; 4,15 ; 9,99 et 14,96 d'avoir au moins un effet secondaire par rapport au groupe d'âge de [18-25[.

✓ Le sexe :

Dans notre étude le sexe masculin représentait 76,4% (337/441) avec un sexe-ratio de 3,2 en faveur du sexe masculin. Notre résultat est différent de celui de K. Aitnasser et al.(125) dont le sexe féminin était le plus représenté avec un sex-ratio de 0,58. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence des lieux d'études et de la taille de l'échantillon. Dans l'analyse bivariée 65% des femmes ont signalé au moins un effet indésirable contre 63% chez les hommes.

6.2. Effets indésirables du vaccin COVISHIELD®

Les effets secondaires fréquemment rapportés par nos participants volontaires étaient entre autres : la courbature (24,9%), la douleur du site de l'injection (21,9%), les céphalées (18,1%), la fièvre (14,5%). Notre étude se rapproche de l'étude de l'essai clinique mener en Afrique du Sud (COV005)(126) par les types d'effets secondaires mais différent en pourcentage << sensibilité au point d'injection (75,3 %), douleur au point d'injection (54,2 %), fatigue (62,3 %), céphalées (57,5 %), myalgie (48,6 %), malaise (44,2 %), pyrexie (33,6 %), frissons (31,9 %), arthralgie (27,0 %) et nausées (21,9 %) >>. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que notre étude est poste commercialisation. Contrairement à nos résultats, l'étude réalisée au Maroc par K. Aitnasser et al.(125) a rapporté les effets indésirables suivants : la fatigue (61,1 %) les frissons (55,6 %), la dyspnée (16,7%), la myalgie (55,6 %), la diarrhée (5,6), les hallucinations dans un cas et dans des proportions différentes les effets indésirables communs à nos deux études qui sont entre autres la céphalée (55,6 %), La douleur au site d'injection (54%).

7. CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET LIMITE

7.1. CONCLUSION

Le vaccin COVISHIELD® a été en général bien toléré. Parmi, nos participants volontaires, plus de la moitié soit 61% (270/441) ont manifesté des effets secondaires post vaccination. Les principaux effets secondaires du vaccin COVISHIELD® rencontrés dans notre étude au Mali étaient la courbature(fatigue) (24,9%), la douleur du site de l'injection (21,3%), les céphalées (18,1%), la fièvre (14,5%). Les effets secondaires rarement rencontrés par les participants à notre étude sont : La lourdeur du bras, des vertiges, l'insomnie, la palpitation, la prurit, la sécheresse buccale et le vomissement. Au moins 39 personnes n'ont pas puis faire leurs activités de routine, 14 personnes ont consulté un médecin. Le diabète et l'âge avancé étaient des facteurs en risques de manifester au moins l'un de ces effets indésirables. Les facteurs (prise de thé, café, cigarette ou alcool ; avoir la drépanocytose, l'asthme ou une maladie cardiovasculaire) ne sont ni protecteurs ni des facteurs à risque.

7.2. RECOMMANDATIONS

Suite aux résultats de notre étude nous formons les recommandations suivantes :

➤ **Aux autorités sanitaires**

De mener une étude plus large sur les effets secondaires du vaccin COVISHILD® enfin d'assurer encore plus la population sur l'innocuité du vaccins COVISHIED®.

Sensibiliser la population sur les effets secondaires

➤ **A la population**

Avoir la confiance au vaccin COVISHILD® et Continuer à se faire vacciner.

7.3. LIMITE DE NOTRE ETUDE

Les antécédents médicaux ne sont pas vérifiés par une analyse médicale

La réponse aux questions par téléphone pouvait augmenter les valeurs manquantes.

La réponse des participants n'est pas vérifiée par des tests ou une analyse médicale ;

L'étude s'est déroulée uniquement au UCRC dont notre étude ne pourra pas représenter tout le Mali.

8. Références

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 18 mai 2021;20(1):35.
3. He Q, Mao Q, Zhang J, Bian L, Gao F, Wang J, et al. COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cité 8 déc 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.669339>
4. Le TT, Cramer JP, Chen R, Mayhew S. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(10):667-8.
5. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;
6. Vitelli A, Folgori A, Scarselli E, Colloca S, Capone S, Nicosia A. Chimpanzee adenoviral vectors as vaccines—challenges to move the technology into the fast lane. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(12):1241-52.
7. Le Mali démarre sa campagne de vaccination contre le COVID-19 – Koulouba.com [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://koulouba.com/sante/le-mali-demarre-sa-campagne-de-vaccination-contre-le-covid-19>
8. Andrzejczak-Grządka S, Czudy Z, Donderska M. Side effects after COVID-19 vaccinations among residents of Poland. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* juin 2021;25(12):4418-21.
9. covishield-pm-fr.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://vaccin-covid.canada.ca/info/pdf/covishield-pm-fr.pdf>
10. Coronavirus : aperçu des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 du 25 août 2022 | AFMPS [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_apercu_des_effets_indesirables_des_vaccins_contre_la_covid_19_du_25_aout_2022
11. Vaccin. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccin&oldid=208387634>

12. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2019;36(1):74-81.
13. Blin A. La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. *Actual Pharm.* mai 2021;60(606):45-8.
14. Anderson KF. COUVERTURE VACCINALE DES ENFANTS DE 0 A 5 ANS : CAS DU QUARTIER PRECAIRE "Nouvelle Jérusalem" COCODY-ABIDJAN (2018). 2018;182.
15. rapport-13-suivi-des-effets-indesirables-des-vaccins-11072022-clean.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://covid19.public.lu/dam-assets/covid-19/vaccinations/pharmacovigilance/rapport-13-suivi-des-effets-indesirables-des-vaccins-11072022-clean.pdf>
16. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. [Human coronaviruses]. *Pathol Biol (Paris).* mars 2009;57(2):149-60.
17. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. *Rev Francoph Lab.* déc 2016;2016(487):25-33.
18. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* avr 1967;57(4):933-40.
19. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirol Carlton Vic.* févr 2018;23(2):130-7.
20. Bouree P, Zambon P, Ensaf A. Le nouveau virus MERS-CoV : attention danger ! *Option/Bio.* nov 2013;24(498):13-5.
21. D. YM. MERS-CoV : la piste chameau (re)confirmée. *Option/Bio.* juill 2014;25(512):11.
22. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* avr 2020;26(4):450-2.
23. Li X, Giorgi EE, Marichannegowda MH, Foley B, Xiao C, Kong XP, et al. Emergence of SARS-CoV-2 through recombination and strong purifying selection. *Sci Adv [Internet].* juill 2020 [cité 22 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abb9153>

24. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual Pharm.* oct 2020;59(599):18-23.
25. Statista [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Coronavirus : nombre d'infections par pays dans le monde 2023. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/1091585/morts-infections-coronavirus-monde/>
26. Mali: Les derniers chiffres, graphiques et cartes sur l'évolution du coronavirus. Reuters [Internet]. 15 juill 2022 [cité 3 nov 2023]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/graphics/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/countries-and-territories/mali/>
27. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 16 avr 2020;382(16):1564-7.
28. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* mai 2020;581(7809):465-9.
29. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* juin 2020;20(6):697-706.
30. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 12 mai 2020;323(18):1843-4.
31. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 21 avr 2020;369:m1443.
32. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 3 juill 2020;369(6499):50-4.
33. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 12 mai 2020;323(18):1846-8.
34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.

35. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* avr 2020;176:104742.
36. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 14 mai 2020;181(4):894-904.e9.
37. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.
38. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol.* 7 avr 2020;1-3.
39. Corum J, Zimmer C. How the Sinopharm Vaccine Works. *The New York Times* [Internet]. 30 déc 2020 [cité 23 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/sinopharm-covid-19-vaccine.html>
40. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* janv 2021;21(1):39-51.
41. Pécheur EI, Borisevich V, Halfmann P, Morrey JD, Smee DF, Prichard M, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol.* 26 févr 2016;90(6):3086-92.
42. Khamitov RA, Loginova SI, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. [Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures]. *Vopr Virusol.* 2008;53(4):9-13.
43. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* mars 2020;30(3):269-71.
44. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 juill 2020;71(15):732-9.

45. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1608-21.
46. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 22 août 2005;2:69.
47. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2020;56(1):105949.
48. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* juin 2020;50(4):384.
49. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 18 juin 2020;382(25):2411-8.
50. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 24 avr 2020;3(4):e208857.
51. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2014;58(8):4875-84.
52. Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol.* 5 juin 2020;343(1):33-9.
53. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* sept 2006;3(9):e343.
54. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* juin 2020;178:104786.

55. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1787-99.
56. Content Lab U.S. [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Manque de preuves pour soutenir l'utilisation de traitements à base de darunavir pour le SRAS-CoV-2 | Johnson & Johnson. Disponible sur: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
57. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 6 mars 2018;9(2):e00221-18.
58. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 16 mai 2020;395(10236):1569-78.
59. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 11 juin 2020;382(24):2327-36.
60. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 10 févr 2016;19(2):181-93.
61. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2020;39(5):405-7.
62. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 août 2020;369(6504):718-24.
63. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. août 2005;11(8):875-9.
64. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):283-7.
65. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 23 avr 2020;382(17):1653-9.

66. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* mars 2020;63(3):364-74.
67. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 18 juin 2020;382(25):e102.
68. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 18 juin 2020;382(25):2441-8.
69. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 18 juin 2020;382(25):2431-40.
70. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* mars 2021;19(3):155-70.
71. Pondaven-Letourmy S, Alvin F, Boumghit Y, Simon F. Comment réaliser un prélèvement rhinopharyngé chez l'adulte et l'enfant en période de la pandémie de la maladie COVID-19. *Ann Francaises Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* sept 2020;137(4):301-3.
72. To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 juill 2020;71(15):841-3.
73. Griesemer SB, Van Slyke G, Ehrbar D, Strle K, Yildirim T, Centurioni DA, et al. Evaluation of Specimen Types and Saliva Stabilization Solutions for SARS-CoV-2 Testing. *J Clin Microbiol.* 20 avr 2021;59(5):e01418-20.
74. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *J Clin Microbiol.* 23 avr 2020;58(5):e00297-20.
75. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* mai 2020;581(7809):465-9.
76. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 21 avr 2020;323(15):1502-3.

77. Pozzetto B, Delolme M, Rigai J, Lleres-Vadeboin M, Verhoeven P, Grattard F, et al. Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. 2021;
78. calameo.com [Internet]. [cité 24 déc 2022]. RBM 359 INT PRINT. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00690653206b72c81d440>
79. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 15 juin 2000;28(12):E63.
80. Subsoontorn P, Lohitnavy M, Kongkaew C. The diagnostic accuracy of isothermal nucleic acid point-of-care tests for human coronaviruses: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 18 déc 2020;10(1):22349.
81. Khan P, Aufdembrink LM, Engelhart AE. Isothermal SARS-CoV-2 Diagnostics: Tools for Enabling Distributed Pandemic Testing as a Means of Supporting Safe Reopenings. *ACS Synth Biol.* 20 nov 2020;9(11):2861-80.
82. Peto L, Rodger G, Carter DP, Osman KL, Yavuz M, Johnson K, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection with LamPORE, a High-Throughput Platform Combining Loop-Mediated Isothermal Amplification and Nanopore Sequencing. *J Clin Microbiol.* 19 mai 2021;59(6):e03271-20.
83. Bhoyar RC, Jain A, Sehgal P, Divakar MK, Sharma D, Imran M, et al. High throughput detection and genetic epidemiology of SARS-CoV-2 using COVIDSeq next-generation sequencing. *PLOS ONE.* 17 févr 2021;16(2):e0247115.
84. Garcia-Knight M, Anglin K, Tassetto M, Lu S, Zhang A, Goldberg SA, et al. Infectious viral shedding of SARS-CoV-2 Delta following vaccination: A longitudinal cohort study. *PLoS Pathog.* 12 sept 2022;18(9):e1010802.
85. SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>
86. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med.* 2 sept 2020;12(559):eabc3103.
87. Mathew S, Faheem M, Hassain NA, Benslimane FM, Thani AAA, Zaraket H, et al. Platforms Exploited for SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Vaccines.* 25 déc 2020;9(1):11.

88. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 6 août 2020;182(3):713-721.e9.
89. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. févr 2022;22(2):196-208.
90. Saeed BQ, Al-Shahrabi R, Alhaj SS, Alkokhardi ZM, Adrees AO. Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination. *Int J Infect Dis*. oct 2021;111:219-26.
91. Flanagan KL, MacIntyre CR, McIntyre PB, Nelson MR. SARS-CoV-2 Vaccines: Where Are We Now? *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2021;9(10):3535-43.
92. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):181-92.
93. Vaccin contre la COVID-19 (cellule Vero), inactivé, CoronaVac® [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/sinovac-coronavac-vero-cell---inactivated-covid-19-vaccine>
94. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 3 juill 2020;369(6499):77-81.
95. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. juin 2021;21(6):803-12.
96. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet Lond Engl*. 9 janv 2021;397(10269):99-111.
97. Biesmans F, Dubois D, Renda JC. S'informer sur le coronavirus et la vaccination.
98. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *BioRxiv Prepr Serv Biol*. 13 mai 2020;2020.05.13.093195.

99. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 15 août 2020;396(10249):467-78.
100. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl.* 19 déc 2021;396(10267):1979-93.
101. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ.* 11 mars 2021;372:n699.
102. EMA. European Medicines Agency. 2021 [cité 26 déc 2022]. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
103. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 21 sept 2017;377(12):1177-87.
104. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 13 mai 2021;384(19):1824-35.
105. Organisation mondiale de la Santé. Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 Ad26.COV2.S de Janssen : orientations provisoires, 17 mars 2021 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2021 [cité 26 déc 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/Ad26.COV2.S/2021.1. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340654>
106. Johnson J. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by US FDA For Emergency Use-First Single-Shot Vaccine in Fight Against Global Pandemic. Johnson & Johnson New Brunswick, NJ, USA; 2021.
107. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 10 juin 2021;384(23):2187-201.

108. À propos de Sputnik V [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>
109. Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ*. 19 mars 2021;372:n743.
110. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet Lond Engl*. 26 sept 2020;396(10255):887-97.
111. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet Lond Engl*. 20 févr 2021;397(10275):671-81.
112. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. juill 2021;595(7868):572-7.
113. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 27 mai 2021;NEJMoa2107456.
114. Vaccin - Comirnaty adulte à diluer (Pfizer & BioNTech) - ANSM [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech>
115. Philippidis A. BioNTech, Pfizer, and Fosun Pharma - COMIRNATY® (BNT162b2) [Internet]. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News*. 2020 [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/covid-19-candidates/biontech-pfizer-and-fosun-pharma-bnt162/>
116. Pious* N, Ingole S. Race for COVID-19 Vaccine. *Trends Biomater Artif Organs*. 20 sept 2020;34(S3):62-5.
117. Verschelden marie L. Pfizer België. 2020 [cité 24 déc 2022]. Pfizer et BioNTech choisissent leur principal candidat vaccin à ARNm contre le COVID-19 et démarrent une étude pivot de phase 2/3 au niveau mondial. Disponible sur: <https://press.pfizer.be/pfizer-et-biontech-choisissent->

leur-principal-candidat-vaccin-a-arnm-contre-le-covid-19-et-demarrent-une-etude-pivot-de-phase-23-au-niveau-mondial

118. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 17 déc 2020;383(25):2439-50.
119. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 15 avr 2021;384(15):1412-23.
120. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2603-15.
121. Déclaration à l'intention des professionnels de la santé : Comment les vaccins contre la COVID-19 sont réglementés pour des raisons d'innocuité et d'efficacité (révisé en mars 2022) [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-05-2022-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness>
122. Vaccin de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine-what-you-need-to-know>
123. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 12 nov 2020;383(20):1920-31.
124. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 4 févr 2021;384(5):403-16.
125. Aitnasser K, Serhane H, Moubachir H. Les effets secondaires du vaccin COVID 19 chez la population du sud du Maroc. *Rev Mal Respir Actual*. janv 2022;14(1):67-8.
126. covishield-pm-fr.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://vaccin-covid.canada.ca/info/pdf/covishield-pm-fr.pdf>

9. ANNEXES

9.1. QUETIONNAIRES

9.1.1. ENROLLEMENT

UCRC-Observationnelle_Post-vaccinale_COVID-19_ENROLEMENT

FORMULAIRE D'ENROLEMENT

PID (XXX-YY-ZZ)

XXX (Les numeros presents sur la carte de vaccination), YY(Les deux dernieres chiffres du numero de telephone), ZZ (Les deux premieres lettres de du Prenom)

Informations Socio-demographiques

Numero de telephone du participant

Deuxieme numero (ou celui d'une personne proche)

Residence (quartier)

Sexe

Masculin

Feminin

Age (ans)

Ethnie

Bambara

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Malinke

Peulh

Dogon

Bozo

Sonrhai

Senoufo

Miniaka

Sarakole

Autre

Autre ethnie

Profession

- Medecin
- Pharmacien
- Biologiste
- Sociologue
- Administrateur
- Chauffeur
- Aucun

Autre

Autre Profession

Informations sur la vaccination

Numero du lot de vaccin 4121Z006

- Autre
- Centre de Vaccination
- UCRC
-

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Autre

Autre Centre de vaccination

Autre numero du lot de vaccin

Numero present sur la carte de vaccination

Date de la premiere dose (jj/mm/aa)

Nom du vaccin

COVISHIELD

Autre

Autre nom du vaccin

Reaction immediate apres la vaccination

Oui

Non

Si Oui, quelle reaction?

Si Oui, la réaction a t elle nécessité une prise en charge médicale?

Oui

Non

Informations Cliniques

Antecedents Medicaux

COVID-19

Notion de COVID-19 chez une personne proche

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Diabete

Pathologie cardiaque

Asthme

HTA

Drepanocytose

HIV

TB

Coagulopathie

Aucun

Autre

Autres antecedents medicaux

Mode de vie

Tabac +

Alcool +

Thé +

Autre

Autres mode de vie

Notion de prise de medicament pour une maladie chronique?

Oui

Non

Si Oui, quel(s) medicament(s)

Evaluation cliniques des signes et symptomes de COVID-19

Sensation de fièvre

Ecoulement nasale

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Eternuement

Frisson

Dyspnee

Anosmie / Hyposmie

Toux

Cephale

Dysphagie

Aguesie

Asthenie

Anorexie

Vomissement / Nausee

Diarrhee

Douleur Abdominale

Aucun

Autre

Autres signes / symptomes

Initials de l'investigateur

9.1.2. UCRC-Observationnelle_Post_Vaccinale_COVID-19_SUIVI

FORMULAIRE DE SUIVIE

PID (XXX-YY-ZZ)

XXX(Numero presents sur la carte de vaccination), YY (les deux dernier numero de telephone), ZZ(Les deux premieres lettres du prenom)

Sex

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Masculin

Feminin

Informations Generales

Type de visite

Programmée (investigateur appelle le participant)

Non Programmée (le participant appelle l'investigateur)

Visite Programmée

J7

J14

M1

M3

M6

M12

Informations sur la vaccination

Reaction Immediate apres la vaccination de la deuxième dose

Oui

Non

Quelle reaction?

La réaction a t il nécessité une prise en charge médicale?

Oui

Non

Evaluation du risque d'exposition au COVID19

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Evaluation du risque d'exposition au COVID19

- Notion d'avoir un proche récemment testé Positif au COVID19?
- Notion de voyage après la vaccination?

Notion d'avoir fréquenté des ceremonies de mariage, batpeme, funeraille, conference, ateliers Ne se rappelle pas

Aucun

Le participant a t il fait un test de COVID-19 ?

Oui

Non

Si oui à la question précédente le test as-t-il été positif?

Oui

Non

Parmi les proches du participant?

est il(elle) le seul vacciné? la majorité est vaccinée?

Seule quelques uns?

Manifestation post-vaccinale

Evenement clinique post-vaccinale présents

Douleur au niveau du site de la vaccination

Lourdeur du bras

Vertige

Secheresse buccale

Palpitation

Insomnie

Prurit

Fievre

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Cephalé

Vomissement

Courbature

Aucun

Autre

Autre événement post-vaccinale

Notion de gravité

Est ce que le participant a consulté un médecin?

Est ce que le participant a été hospitalisé depuis la première vaccination?

Est ce que le participant a été incapable de faire des activités de routine?

Mode de vie Normal

Autre

Autre notion de gravité

Le participant a-t-il été diagnostiqué pour une nouvelle maladie autre que COVID 19?

Oui

Non

Quelle maladie?

Évaluation clinique des signes COVID-19

Signe de COVID-19

Sensation de fièvre

Écoulement Nasale

Eternuement

Dyspnée

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

Anosmie / hyposmie

Toux

Dysphagie

Aguesie

Myalgie

Asthenie

Anorexie

Diarrhee

Douleur Abdominale

Autre signe

Aucun

Autre Signe

Notion de gravité de signe de COVID19

Est ce que le participant a consulté un medecin?

Est ce que le participant a été hospitalisé depuis la premiere vaccination?

Est ce que le participant a été incapable de faire des activités de routine?

Mode de vie Normale

Autre

Autre notion de gravité de signe COVID19

Autres informations medicaux

A t elle eu des troubles menstruelles? (Participante feminine en age de procreer)

Oui

Non

A t elle été testée positive d'une grossesse? (Participante feminine en age de procreer)

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

A t elle manifesté d'autre probleme gynecologique?

- Oui
- Non

Quel problème gynecologique?

Le participant a t il reçu une prescription par un medecin?

- Oui
- Non

Si oui, laquelle ?

Initiales de l'investigateur

10. Fiche signalétique

Nom : THERA

Prénom : Séry

Email : serythera@gmail.com

Titre de la thèse Etude des effets indésirables du vaccin COVISHIELD® au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) du Mali

Année de soutenance : 2023 **Pays d'origine :** Mali **Ville de soutenance :** Bamako - Point G

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS/FAPH de Bamako

Secteurs d'intérêt : Santé Publique, Épidémiologie, pharmacovigilance,

Résumé

Introduction

Après le déclenchement de la pandémie de COVID-19, il y avait un besoin urgent de vaccin. Les vaccins contre la COVID-19 se sont développés à un rythme sans précédent. Le Mali a reçu par la facilité de COVAX, le vaccin COVISHIELD® (vaccin Covid-19 AZD 1222 d'Oxford-AstraZeneca développé par Serum Institute of India). L'acquisition de vaccins dans un délai court a suscité un méfist contre ces vaccins. Ce qui a mobilisé beaucoup de centres de pharmacovigilance à suivre les effets indésirables post vaccination. Le but de la présente étude était d'étudier les effets indésirables rencontrés par les personnes vaccinées avec le vaccin COVISHIELD® au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC).

Méthodes

Nous avons mené une enquête clinique longitudinale avec collecte de données à trois moments (jour 0, jour 7 et M1), en interrogeant des volontaires vaccinés avec COVISHIELD®. Alors qu'au jour 0(J0), nous avons recueilli les caractéristiques démographiques, au jour 7 et un mois(M1) après, nous avons recueilli tous les effets secondaires qui auraient pu survenir après la vaccination. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour déterminer les associations entre la survenue d'un effet secondaire et les prédictors potentiels.

Découverte

Les principaux effets indésirables de COVISHIELD® sont des douleurs ou fatigue musculaires, de la fièvre, des douleurs au point d'injection, des maux de tête, une lourdeur du bras, des vertiges. Ces effets secondaires ont été signalés par 61 % des participants lors de leur entretien au téléphone. Les participants diabétiques et les personnes âge étaient plus susceptibles de développer au moins un effet secondaire du vaccin.

Conclusion

Aucun effet secondaire grave n'a été observé après le premier vaccin Notre étude a révélé que dans l'ensemble, plus de la moitié des personnes vaccinées avaient subi au moins un effet secondaire de COVISHIELD®. Le diabète et l'âge avancé étaient des facteurs de risque qui pouvaient augmenter considérablement le risque de développer au moins un effet secondaire du vaccin COVISHIELD®.

Mots clés : COVID-19, COVISHIELD®, ASTRA ZENECA, vaccin, effets indésirables, facteur à risque, UCRC, Mali.

Effets indésirables du vaccin COVISHIELD au Mali

name: THERA

First name: Séry

Email: serythera@gmail.com

Thesis title Study of the adverse effects of the COVISHIELD vaccine at the University Clinical Research Center (UCRC) of Mali

Year of defense: 2023 Country of origin: Mali City of defense: Bamako - Point G

Place of deposit: FMOS/FAPH Library in Bamako

Sectors of interest: Public Health, Epidemiology, pharmacovigilance,

Summary

Introduction

After the outbreak of the COVID-19 pandemic, there was an urgent need for a vaccine. COVID-19 vaccines have been developing at a faster pace than ever before. Mali received, through the COVAX facility, the COVISHIELD® vaccine (Covid-19 AZD 1222 vaccine from Oxford-AstraZeneca developed by Serum Institute of India). The acquisition of vaccines in a short time has given rise to mistrust against these vaccines. This has mobilized many pharmacovigilance centers to monitor post-vaccination adverse effects. The aim of the present study was to study the adverse effects encountered by people vaccinated with the COVISHIELD® vaccine at the University Clinical Research Center (UCRC).

Methods

We conducted a longitudinal clinical investigation with data collection at three time points (day 0, day 7 and M1), by interviewing volunteers vaccinated with COVISHIELD®. While on day 0 (D0), we collected demographic characteristics, on day 7 and one month (M1) later, we collected any side effects that might have occurred after vaccination. A logistic regression model was used to determine associations between the occurrence of a side effect and potential predictors.

Discovery

The main side effects of COVISHIELD® are muscle pain or fatigue, fever, pain at the injection site, headache, heaviness in the arm, dizziness. These side effects were reported by 61% of participants during their telephone interview. Participants with diabetes and older people were more likely to develop at least one side effect from the vaccine.

Conclusion

No serious side effects were observed after the first vaccine. Our study found that overall, more than half of those vaccinated experienced at least one side effect from COVISHIELD®. Diabetes and advanced age were risk factors that could significantly increase the risk of developing at least one side effect of the COVISHIELD® vaccine.

Keywords: COVID-19, COVISHIELD®, ASTRA ZENECA, vaccine, adverse effects, risk factor, UCRC, Mali.

11. SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des

Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur

témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de

respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de

l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa

dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour

corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !