



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 29

VACCINATION ANTI SARS-COV2 : ETAT DE CONNAISSANCES ACTUELLES ET PERSPECTIVES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Omar KHALIFA
Né le 21 Décembre 1996 à Ksar El Kébir

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : SARS-Cov-2 ; Covid-19; Vaccination ; Effets secondaires
de la vaccination COVID-19 ; Troubles hématologiques

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَلَّى اللَّهُ عَلَى الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat.](#)

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National](#)

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie

****Enseignant militaire***

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale [*Dir. de l' ERPPLM*](#)

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [*Dir. Hôp. Al Ayachi Salé*](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie [*Doyen FP de l'UM6SS*](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Médecine interne
Pharmacologie **Directrice du Méd. Phar.**
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

****Enseignant militaire***

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSI Karim*
 Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Hyg.
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Hyg.
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Hyg.
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
 Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
 Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIE NE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUAFA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A

ALLAH

Le très Haut, le très Grand,

le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent.

Le Tout Puissant, le très miséricordieux

d'avoir permis a ce travail d'aboutir à son terme.

Au PROPHETE MOHAMED paix et salut sur lui.

A la mémoire de mes chers grands parents paternels Hassan et Rahma :

Vous êtes et vous resterez toujours dans mon esprit et dans mon cœur.

Que cette thèse soit pour vous l'expression de ma gratitude et mon affection les plus profondes. J'aurais tant aimé partager ces moments avec vous, mais c'est ainsi qu'Allah l'a voulu.

Je prie Le tout puissant qu'il vous accorde sa miséricorde et le paradis. JE VOUS AIME !

A mes chers grands parents maternels Hamid et Khadija:

En signe de l'affection et du grand amour que je vous porte, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime. Vous m'avez toujours soutenu, encouragé et conseillé.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible.

Que ce modeste travail fasse votre fierté !

Cet ouvrage est le vôtre.

A maman chérie Essadj Hayat :

Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ma force, mon bouclier, ma protectrice. A la fois une maman et une amie, seul le tout puissant pourrait témoigner de tout l'amour que je te porte. Ta bénédiction, ton soutien et tes prières m'ont toujours été d'un grand secours.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus ce qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie cette thèse qui concrétise ton rêve et j'en profite pour te dire MAMAN que ce n'est que le commencement, je continuerais toujours à me battre pour être ta fierté.

Ce travail est le fruit de ta bravoure !

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Je t'aime Lala Hayat.

A mon Très cher Père Khalifa Mahjoub :

À mon père qui a sacrifié tout sa vie pour notre bien-être.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour toi. Merci pour toutes ses valeurs que tu m'as inculquées, pour toute cette attention que tu m'as toujours accordé, pour toutes les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Tu m'as appris à avoir de la conviction dans tout ce que j'entreprends, Je suis si fier d'être ton fils.

Que ce modeste travail soit l'accomplissement de tes vœux tant allégués, le fruit de ton soutien infaillible et La récompense de tes efforts. Que le bon Dieu te garde en bonne santé et te procure bonheur et prospérité longue vie à toi Papa. Je t'aime Si Mahjoub !

A Mama Jamila :

A cette personne qui m'a tout donné sans compter.

Affable, honorable et aimable, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence.

Merci pour toute cette considération que tu m'as toujours accordée, pour tout cet amour.

Merci pour m'avoir aidé, assisté et soutenu. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Que dieu te protège et t'accorde la santé et le bonheur dans ta vie.

Je t'aime JIJI !

A ma généreuse et grande sœur : Manal

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les grandes sœurs, à une personne qui m'a donné sans compter, je te dédie ce travail. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce travail un témoignage de ma gratitude, ma grande affection et mon profond respect. Puisse DIEU le tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre le minimum de ce que je te dois.

A ma chère Sœur et Amie Aya :

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je te porte.

Tu as toujours été présente pour moi, dans n'importe quelle circonstance. Je t'aime.

Qu'Allah le tout puissant nous garde toujours unis dans la fraternité, dans la joie, renforce nos liens et nous couvre de sa grâce infini.

***A mon adorable petite sœur Israe** , qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille. Que cette modeste œuvre contribue à vous motiver. je sais vous êtes très braves .*

Je t'aime « my little princess ».

A La personne Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles :

Aucune dédicace ne peut exprimer ma gratitude et mon estime que j'éprouve à ton égard.
Je vous remercie pour ton soutien, ta patience et ta compréhension durant tout ce temps.
Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.
Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout Réussite.
« There are two ways of spreading light: to be the candle or the mirror that reflects it. »

A mes oncles, tantes, cousins et cousines :

Vous m'avez chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.
L'esprit de famille qui nous anime est un précieux Joyau. Préservons-le.
Que ce travail soit témoignage de l'affection et de la profonde estime que je porte en vous.

A toute la famille Khalifa et à toute la famille Essadki :

Je vous remercie du fond du cœur.

A mon meilleur ami Khettab Sami :

Mon ami et confident

Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer ma profonde et grande reconnaissance. Je te remercie pour tout ton soutien inconditionnel durant ces longues années d'études. Merci pour votre affection tu m'as toujours encouragé tout au long de mon parcours.
Que le tout puissant vous accorde tous les bonheurs d'ici-bas et de l'au-delà.

A mon cher ami Bouhlal Anas

Mon ami, mon plus que frère

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut pour exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Merci d'avoir toujours été là, merci de m'avoir toujours soutenu compris et réconforté. Que Dieu te garde et te protège.

I see you Doc !

À mes très chers amis :

Siraj Msaouri, Houssam Bendoudouch , Oussama Harraqi , Mohissin moussafir , Mohammed taha simou:

Je vous remercie pour toutes ses années heureuses et sincères d'amitié. Puisse non liens se pérenniser et se consolider d'avantage. J'implore Dieu pour qu'il vous apporte bonheur et santé et que vos rêves se réalisent.

A mes chers amis : Ayman kallat, Mohammed amine zouakı ,Kaoutar Baal ,Marouane boutabssil, Hatim Merghad , Fatimazahrae Benali , Oumnia Belhaq, Hajar khlifa, Racha laasri , imane Arajouan , Houssam Ahrouch , Fatimazahra Essafi ,Bilal,Noman ammar Mohammed, Afaf perlal.

Le long cycle des études médicales, avec toutes ses péripéties que nous avons vécus ensemble, a achevé de faire de nous de véritable amis. Cette amitié résistera au temps et à l'espace.

Les mots ne sauraient jamais traduire l'estime que j'ai pour chacun de vous.

Merci d'avoir répondu présent aux bons et mauvais moments. je vous souhaite un avenir plein d'amour, de réussite et de prospérité.

A tous les étudiants en médecine

Pour la lourde tâche qui nous attend.

A tous les patients

Qui attendent nos services.

A tous mes enseignants et maîtres :

Merci infiniment chers maîtres, pour tout le savoir que m'avez transmis durant mon cursus.

J'aimerais par ce travail remercier tous ceux qui m'ont encadré depuis la maternelle.

Je vous témoigne toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail

Remerciements

À Notre Maître et Président du jury
Monsieur Le Professeur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique
Chef de service d'Hématologie biologique
À l'hôpital Ibn Sina-Rabat

*Nous sommes très touchés par votre accueil et par l'honneur que vous nous avez fait de
présider ce jury. Votre compétence, votre gentillesse, vos qualités humaines et professionnelles
n'ont cessé de susciter tout au long de notre cursus, notre grande admiration et notre profond
respect.*

*Nous garderons toujours de vous l'image d'un maître disponible et rigoureux dont la
pédagogie, l'intégrité et l'étendue du savoir ont valeur de symbole.*

*Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre haute considération, de notre sincère
reconnaissance et notre profond respect.*

À Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Hafid Zahid

Professeur d'hématologie et d'immuno-hématologie

À l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V-Rabat

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce sujet de thèse. Je tiens à vous remercier, pour votre encadrement attentionné, vos conseils directifs qui m'ont été d'une grande utilité, vos encouragements, votre disponibilité surtout, votre soutien ainsi que pour la confiance que vous m'avez accordé du début à la fin du travail. Je n'oublie pas aussi votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse.

Votre compétence professionnelle, votre simplicité, votre rigueur scientifique et votre dynamisme font de vous un maître admiré et respecté de tous.

Veillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude et de ma sincère reconnaissance.

Puisse ALLAH le très miséricordieux vous accorde toute sa grâce.

À Notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Anas JEAYDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Au centre de transfusion à l'HMIMV-Rabat

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir aimablement accepté de juger notre travail.

Votre modestie, votre amour du travail, votre courtoisie et votre rigueur n'ont d'égal que votre mérite et sont pour nous un modèle à suivre. Nous avons trouvé en vous une référence, un maître dévoué et apprécié.

Cher maître, permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.

À notre Maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

À l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V-Rabat

Cher maître, nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Vos qualités professionnelles, votre ouverture et surtout vos connaissances font de vous un maître qui attire la sympathie et le respect.

Cher maître, nous vous exprimons nos sincères remerciements et l'assurance de notre reconnaissance.

À notre Maître et juge de thèse

Madame Le Professeur Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

À l'hôpital Ibn Sina-Rabat

*La spontanéité, la chaleur avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail nous a
sincèrement et profondément honoré.*

*Votre simplicité, votre disponibilité et votre générosité nous ont marqué. vos qualités
scientifiques et humaines, votre disponibilité et votre humilité sont remarquables.*

*Veillez trouver, chère maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et notre profond
respect .*

Liste des abréviations

Abréviations

ACE2	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AHAI	: L'anémie hémolytique auto-immune.
ARN	: Acide ribonucléique.
ARNm	: Acide ribonucléique messenger.
BCR	: Le récepteur des lymphocytes B.
CAPS	: Catastrophic antiphospholipid syndrome .
CDC	: The Center for Disease Control and Prevention.
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée.
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité.
Covid19	: Maladie à coronavirus 2019.
Covs	: Coronaviruses.
CPA	: Cellules présentatrices d'antigène.
EI	: Effets indésirables.
ES	: Effets secondaires.
EUA	: Emergency use authorization.
FDA	: The Food and Drug Administration.
GGO	: Ground-glass opacity.
HCoV	: Coronavirus humains.
HLA	: L'human leucocyte antigen.
IFN	: Interféron .
IgA	: Immunoglobuline type A.
IgG	: Immunoglobuline type G.
IgM	: Immunoglobuline type M.
IL	: Interleukine.
MERS	: Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

NPS	: Nasopharyngeal swabs.
NSP	: Non structural protein.
OMS	: L'Organisation mondiale de la Santé.
OPS	: Oropharyngeal swabs.
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne.
PF4	: Le facteur plaquettaire 4.
POC	: Point of care.
PTI	: Le purpura thrombocytopénique immunitaire.
PTTi	: Le purpura thrombotique thrombocytopénique immunitaire.
RBD	: Receptor binding domain.
RT-qPCR	: Quantitative <i>reverse transcription PCR</i> .
SARS-CoV	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus.
SARS-Cov-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
SAPL	: Le syndrome des antiphospholipides.
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigüe .
SGB	: Le syndrome de Guillain-Barré.
TAAN	: Le test d'amplification de l'acide nucléique.
TCR	: Le récepteur des lymphocytes T.
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine.
TLR	: Toll-like receptors.
TMPRSS2	: transmembrane protease serine 2.
TPO-Ra	: Thrombopoietin receptor agonist.
TVC	: Thrombose veineuse cérébrale.
URT	: Upper respiratory tract.
VAERS	: Vaccine Adverse Event Reporting System.
VITT	: Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia.
VLP	: Particules de type viral.
VOC	: Variants préoccupants .

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Structure typique de CoV (80-120 nm) présentant diverses protéines structurales, à savoir S, M, E, et l'ARN génomique emballé à l'intérieur par la protéine N	6
Figure 2: Le génome du SRAS-CoV-2 (29903 nucléotides) comprend le 5' UTR, l'ORF1a/b codant pour 16 nsps pour la réplication, quatre gènes qui codent pour des protéines structurales dont les protéines S, E, M et N, six gènes accessoires qui codent pour six protéines accessoires telles que l'ORF3a, l'ORF6, l'ORF7a, l'ORF7b, l'ORF8 et l'ORF10, ainsi que le 3' UTR. Abréviations : 5' UTR : 5' région non traduite ; OFR : cadre de lecture ouvert ; nsp : protéine non structurale	7
Figure 3: Représentation schématique de l'attachement et de l'entrée des HCoV dans les cellules des voies respiratoires . La glycoprotéine de pointe de l'enveloppe se lie à son récepteur cellulaire ACE2 pour le SARS-CoV et DPP4 pour le MERS-CoV.....	9
Figure 4: Pathogénie de COVID-19	13
Figure 5: Représentation schématique de trois HCoV, à savoir le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2, transmis à l'homme par la chauve-souris via des hôtes intermédiaires.	15
Figure 6: Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).....	18
Figure 7 : Symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19).....	24
Figure 8 : Tomodensitométrie thoracique d'un homme de 59 ans avec une RT-PCR positive pour le COVID-19, qui présentait une dyspnée, une tachypnée, une myalgie et une fièvre légère depuis 5 jours. Des ganglions lymphatiques bilatéraux élargis de la fenêtre paratrachéale inférieure et aorto-pulmonaire (flèches blanches, a et b) sont identifiés. Des opacités en verre dépoli et des consolidations à prédominance périphérique (encadrés, c et d) sont notées dans les poumons bilatéraux.....	32
Figure 9: Représentation schématique du test de diagnostic COVID-19 utilisant la RT-PCR.	35
Figure 10: Mécanisme de la PCR en temps réel (qPCR) basée sur une sonde fluorescente pour le diagnostic du COVID-19.....	37
Figure 11: illustration schématique d'un test sérologique rapide de detection de covid19.	41
Figure 12: Radiographie pulmonaire d'un patient positif au COVID-19. Elle montre une prédominance bilatérale des opacités de l'espace aérien du champ pulmonaire moyen à inférieur	44
Figure 13: Tomographie thoracique d'un patient positif au COVID-19. Elle présente des opacités bilatérales, principalement périphériques, des opacités en verre dépoli cohérentes avec une pneumonie multilobaire	46
Figure 14: Cycle de vie du SARS-CoV-2 et cibles thérapeutiques.	47
Figure 15: Mécanismes antiviraux de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine	50

Figure 16: Les composants du plasma convalescent et ses mécanismes d'action	53
Figure 17: Protocole thérapeutique au maroc.....	61
Figure 18: Histoire et les grands noms de la vaccination	65
Figure 19: Immunité innée et adaptative – aperçu.	66
Figure 20: Dynamique de la réponse immunitaire adaptative	68
Figure 21: L'immunité collective est une caractéristique importante de la protection induite par les vaccins.....	70
Figure 22: La réponse immunitaire après la vaccination	74
Figure 23: Les différents types de vaccins.	77
Figure 24: A) Diagramme séquentiel du processus de développement d'un vaccin. B) Le développement du vaccin COVID-19 est l'une des plus grandes réussites de l'histoire de la médecine	91
Figure 25: Les plateformes les plus courantes pour la vaccination contre le COVID-19. a) Sous-unités protéiques virales perfusion. b) Vaccin à base inactivée. c) Vaccin à base de vecteur adénovirus. d) ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	92
Figure 26: Les plateformes vaccinales et leurs modes de production d'immunogènes dans les cellules	93
Figure 27: Les mécanismes moléculaires de différents types de vaccins COVID-19.....	102
Figure 28: Vaccinations COVID-19 les plus utilisées et leurs ES fréquemment rapportés	104
Figure 29: Les cas cliniques d'effets indésirables après la vaccination par COVID-19	110
Figure 30: Production d'IgM et d'IgG dans le sérum, et d'IgA dans les anticorps de surface des muqueuses à partir de la première et de la deuxième dose, simulant une première exposition à l'agent pathogène et sa mémoire immunitaire. La stimulation des anticorps IgA a été démontrée après la première dose de vaccination . La troisième dose garantit le maintien de la protection après six mois	111
Figure 31: Prise en charge du PTI dans le cadre de la vaccination COVID-19 . {Abs :anticorps /CTCs: corticostéroïdes/IVIGs: immunoglobulines intraveineuses/TPO-RA : Thrombopoietin receptor agonist.}	117
Figure 32: Algorithme de diagnostic de la thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin(VITT)	122
Figure 33: Recommandations thérapeutiques pour la thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin(VITT)	124
Figure 34: Prise en charge de l'AHAI dans le cadre de la vaccination par COVID-19	129

Liste des tableaux

Tableau I : Nombre de reproduction (R0) de quelques virus sélectionnés	17
Tableau II: Situation épidémiologique Covid19 au Maroc	19
Tableau III: Résultat et interprétation du test rapide de detection de covid19.	41
Tableau IV: La voie d'administration du vaccin	72
Tableau V : La composition du Vaccin.....	75
Tableau VI: Un récapitulatif sur Les différents types de vaccins classiques.	84
Tableau VII: bulletin officiel du nombre des bénéficiaires de la vaccination anti-COVID-19 jusqu'au 03 Janvier 2023	103
Tableau VIII: Incidence des EI hématologiques auto-immunes suite à la vaccination par COVID-19 jusqu'en mars 2022 :.....	113
Tableau IX: Signes et symptômes évocateurs d'une thrombose veineuse avec VITT.	123

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Généralités	4
A/Généralités sur l'infection SARS-COV2	5
I-Propriétés Virales	5
1-Structure	5
2-Génome	6
3-La réplication et pathogénèse	7
II-Épidémiologie	14
1- Réservoir	14
2-L'incubation	15
3-Modes de transmission	16
4-Données épidémiologiques	18
III-La Physiopathologie de Covid19	19
1-La Première phase (phase précoce de l'infection)	20
2-La deuxième phase (phase pulmonaire)	21
3-la Troisième phase (phase d'hyper-inflammation)	22
IV-Manifestations cliniques du COVID-19	23
1-Les manifestations Respiratoires	24
2-Les manifestations ORL	25
3-Les manifestations cardiaques	25
4-Les manifestations Gastro-intestinales	27
5-Les manifestations rénales	28
6-Les manifestations neurologiques	28
7-Les manifestation oculaires	30
8-Les manifestations dermatologiques	30
9-Les manifestations Musculo-squelettique	31
10-Les manifestations endocriniennes	31

11-Les manifestations médiastinales	31
12-Les manifestations thromboemboliques	32
V-Diagnostic Biologique	33
1-les anomalies non spécifiques	33
2-Les anomalies Spécifiques	34
2.1-Diagnostic basé sur les tests moléculaires	34
2.1.1- PCR par transcription inverse (RT-qPCR)	34
2.1.2- Autres tests d'amplification de l'acide nucléique	37
2.1.3-Le séquençage à haut débit	38
2.2-Diagnostic basé sur Tests sérologiques	39
2.2.1-Détection basée sur les antigènes	39
2.2.2-Détection à base d'anticorps	40
2.3-Biocapteurs	42
2.4-Culture virale	42
VI-Diagnostic radiologique	43
1-Radiographie pulmonaire	43
2-Tomodensitométrie thoracique	44
VII-stratégies thérapeutiques	46
1-Thérapies pharmacologiques dans la prise en charge des adultes atteints de COVID-19	46
1.1-Thérapies antivirales	47
1.2-Thérapie antibactérienne	51
1.3-Produit anticorps neutralisant Anti-SARS-CoV-2	52
1.4-Agents immunomodulateurs	54
1.5-Traitement adjuvant	56
2-La PEC du COVID-19 en fonction de la gravité de la maladie	57
2.1-Infection asymptomatique ou pré-symptomatique	57
2.2-Maladie légère	57
2.3-Maladie modérée	58
2.4-Maladie grave/critique	59

3-Protocole National Thérapeutique : Janvier 2022	60
B/Généralités sur les vaccins et Vaccination	61
I-Vaccination	61
1-définition	61
2-Une brève histoire de la vaccination	62
3-principe de vaccination	65
4-Voie d'administration	71
II-Vaccin.....	73
1-Définition	73
2-Rappel sur les composants du Vaccin	74
III- Rappel sur les types des vaccins	76
1-les Vaccins classiques	78
1.1-Vaccins vivants atténués	78
a-Histoire	78
b-Mécanisme	78
1.2-Vaccins inactivés	79
1.3-Les anatoxines	80
1.4-les Vaccins sous unitaires	83
2-les Vaccins de nouvelles technologie	85
2.1-les Vaccins à ADN.....	85
2.2-Vaccins à ARN	86
2.3- Vaccins à base de protéines	87
2.4-Vaccins à base de vecteurs viraux	88
2.5-Pseudo-particules virales ou VLP	88
2.6-Stratégie combinée : les plasmoVLP	89
Chapitre II : La vaccination anti SARS-COV2 Et Les complications Hématologiques post Vaccination	90
A/La vaccination anti SARS-COV2	91
I- Le Développement des vaccins COVID-19	91

II-Différentes plateformes vaccinales	93
1-Vaccins à base d'ARNm	93
1.1-Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)	94
1.2-Vaccin RNAm-1273 (Moderna)	95
2-Vaccins à base de vecteurs viraux	96
2.1-Le vaccin Jonhson& Jonhson (Ad26.COV2-S)	96
2.2-Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)	97
2.3-Le vaccin Sputnik (GAMALEYA)	98
3-Vaccins à virus inactivé	99
3.1-BBIBP-CorV Vaccine-Sinopharm	99
3.2-CoronaVac Vaccine-Sinovac Biotech	100
3.3-Covaxin (BBV152) Vaccine-Bharat Biotech	100
4-Vaccins à base de sous-unités protéiques	101
5-Vaccins à base d'ADN	101
III-Vaccination anti COVID-19 au Maroc	103
IV-Effets secondaires de Vaccination Covid19	103
1/Vaccins à base d'ARN messenger COVID-19	104
1.1-Vaccination Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19	105
1.2-Vaccination Moderna (ARNm-1273) COVID-19	106
2/Vaccins à base de vecteurs viraux	106
2.1-Vaccination AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19	106
2.2-Covishield (AZD1222)	107
2.3-Vaccin COVID-19 de Janssen (Ad26.COV2.S)	108
2.4-Vaccination Spoutnik V (Gam-COVID-Vac) COVID-19	108
3/ Vaccins COVID-19 inactivés	108
3.1-Vaccin Covaxin (BBV152)	108
3.2-Sinovac	109
3.3-Sinopharm (BBIBP-CorV/Vero Cells) Vaccination COVID-19	109
V-Planification des doses de rappel : Pourquoi, qui, quand	110

B/Troubles hématologiques auto-immuns consécutifs à la vaccination par le COVID-19	112
I-Risque de PTI secondaire	113
1-PTI et Perspective historique	113
2-COVID-19, Vaccination COVID-19 et PTI.....	114
3-Prise en charge du PTI	116
II-Risque de VITT	118
1-Une maladie auto-immune nouvellement décrite	118
2-Aspects physiopathologiques	118
3-Principes de base du diagnostic	120
4-Localisation du VITT	122
5-Traitement de la VITT	123
6-Recommandations pour la vaccination des patients VITT après leur rétablissement	124
III-Risque de l'PTTi	125
1-Perspective historique	125
2-COVID-19, vaccination contre le COVID-19 et PTTi	125
3-Prise en charge de l'PTTi	126
IV-Risque de l'AHAI et du syndrome d'Evans	126
1-Perspective historique	126
2-COVID-19, Vaccination COVID-19 et AHAH ou syndrome d'Evans	127
3-PEC de l'AIHA et du syndrome d'Evans	128
V-Syndrome des antiphospholipides et vaccins COVID-19	129
Conclusion	131
Résumés	134
Références bibliographiques	138

Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse hautement contagieuse causée par le nouveau coronavirus, le Coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Il est bien documenté que les premiers cas d'infection liés au COVID-19 ont été signalés à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. La propagation rapide du COVID-19 dans le monde entier a conduit à la déclaration d'une pandémie « Le 11 mars 2020 », qui est toujours en cours, avec plus **de 661 millions de cas et plus de 6,6 millions de décès** signalés dans le monde (1).

Le vaccin est une préparation qui stimule le système immunitaire afin qu'il fabrique des anticorps spécifiques pour immuniser l'organisme contre une maladie donnée et surtout développer une immunité acquise qui repose sur la mise en place d'une mémoire au sein du système immunitaire(2). Dans nombreuses maladies causées par le virus, une fois qu'une personne a contracté la maladie et s'est rétablie, elle sera immunisée contre elle. De plus L'immunisation active ou la vaccination est une mesure très importante et précieuse qui permet de prévenir les maladies infectieuses à faible coût. Ainsi que L'effet préventif est obtenu en comparant le nombre de personnes infectées dans les deux groupes de personnes vaccinées et non vaccinées qui sont accidentellement exposées à la maladie. Les vaccins sont l'une des thérapies les plus efficaces pour combattre le COVID-19, sauvant des millions de vies chaque année. Cependant, l'option idéale est un vaccin efficace, sûr et qui ne provoque pas de réactions indésirables graves. En raison du manque de traitements viables et homologués contre le COVID-19, une course au développement de vaccins a commencé, avec 259 projets de vaccins contre le COVID-19 débutant le 11 novembre 2020. Le développement rapide des vaccins a augmenté la possibilité de problèmes de sécurité liés aux vaccins (3).

Lorsque les vaccins COVID-19 ont commencé à être administrés dans le monde entier. Des déclarations documentant des Effets secondaires ont commencé à être rapportées. Bien que les mises à jour régulières démontrent à plusieurs reprises que la majorité de ces épisodes sont bénins et transitoires, des Effets secondaires graves (ESG) sont occasionnellement décrits qui, bien que rarement, peuvent être mortels. Ces ESG sont particulièrement de nature auto-immune. Ceci n'est pas inattendu, car la réponse immunitaire humorale à la vaccination implique la production d'anticorps contre des antigènes étrangers qui, à l'occasion, peuvent

imiter des auto-immuns. Les structures souvent touchées par les troubles auto-immuns sont les plaquettes, les globules rouges et les vaisseaux sanguins. Il n'est donc pas surprenant que les troubles auto-immuns hématologiques soient associés aux vaccins contre le SRAS-CoV-2, qu'ils soient à base d'ARNm ou de vecteur adénoviral. Lorsqu'un trouble auto-immun hématologique se développe à la suite d'une vaccination, un diagnostic rapide et précis est essentiel pour instaurer le traitement approprié et éviter les complications hémorragiques ou thromboemboliques qui peuvent parfois mettre la vie en danger.

Dans cette revue de littérature, on présente des données actuelles sur le virus SARS-CoV2, Plus des Rappels sur Vaccin et vaccination , en examinant l'efficacité et les effets secondaires de différentes Plateformes vaccinales anti SARS-Cov2. Plus précisément, on aborde les complications hématologique qui ont été liés à la vaccination contre le SARS-CoV2 notamment la description des mécanismes potentiellement impliqués reliant les vaccins et la pathologie hématologique auto-immune , Les thérapies couramment utilisées dans la Prise en charge afin de bien reconnaître et gérer rapidement ces complications.

Chapitre I : Généralités

A/Généralités sur l'infection SARS-COV2 :

I-Propriétés Virales :

1-Structure :

Les coronavirus sont des virus enveloppés sphériques d'un diamètre compris entre **80 et 200 nm**. Contenant un seul brin d'ARN positif (semblable à l'ARNm de l'hôte). La caractéristique morphologique la plus marquante est la projection en forme de massue de l'enveloppe virale ressemblant à une couronne ou à une couronne solaire d'où le nom de coronavirus.

En général, les Coronavirus humains (HCoV) sont composés de protéines, à savoir les protéines de la pointe (**S**), de la membrane (**M**), de l'enveloppe (**E**), de la nucléocapside (**N**) et de l'hémagglutinine (**HA**), où les protéines S, M et E sont intégrées dans l'enveloppe virale tandis que la protéine N protège le génome de l'ARN viral situé au cœur du virus (**Figure 1**). La protéine S est caractérisée comme une protéine fortement glycosylée et contient le domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est la structure la plus variable dans les coronavirus (CoVs) ; elle sert de médier l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Deux types différents de protéines de pointe ont été découverts dans les CoVs : la glycoprotéine de pointe trimmer (S) qui peut être trouvée dans tous les CoVs, et l'hémagglutinine-estérase (HE) qui se trouve dans des CoVs spécifiques(4).

Certains CoVs, dont le SARS-CoV et le SARSCoV- 2, contiennent un site de clivage polybasique (RRAR/S) à la jonction de deux sous-unités (S1 et S2) de la protéine S. Ce site permet la digestion par une protéase de type furine de l'hôte pendant la réplication virale et contribue à déterminer l'infectivité virale à l'égard de l'hôte (4) .

Les coronavirus ont des nucléocapsides à symétrie hélicoïdale, ce qui est rare chez les virus à ARN à sens positif, mais beaucoup plus fréquent chez les virus à ARN à sens négatif (5) .

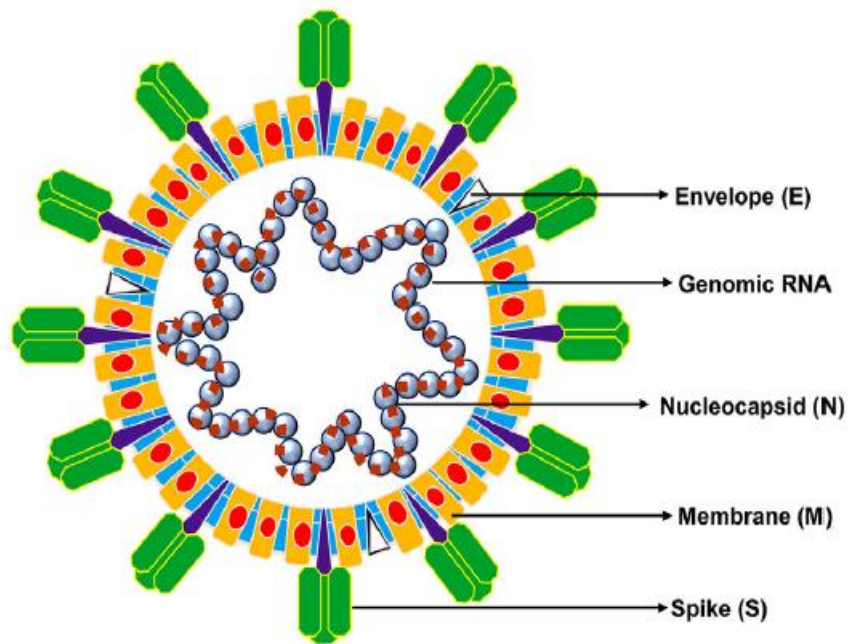


Figure 1: Structure typique de CoV (80-120 nm) présentant diverses protéines structurales, à savoir S, M, E, et l'ARN génomique emballé à l'intérieur par la protéine N .(4)

2-Génome :

Le virus SARS-CoV-2 appartient à la lignée B des β -coronavirus (β -CoV) ; cette famille comprend un génome viral à ARN monocaténaire enveloppé, non segmenté, à sens positif, avec une structure de coiffe 5' et une queue poly-A 3', lui permettant d'agir comme un ARNm pour la traduction des des polyprotéines de la réplicase .

D'après les données des analyses du génome entier, le génome des β -CoVs code plusieurs protéines non structurales et quatre protéines structurales, notamment la pointe (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléocapside (N) . Les séquences génomiques du SRAS-CoV-2 présentent une longueur variable de 29,8 kb à 29,9 kb avec 12 cadres de lecture ouverts (ORF) codant pour 27 protéines (6) .

L'organisation génomique comprend 5'- séquence leader- ORF1/ab- S- ORF3a- E- M- ORF6a- ORF7a- ORF7b- ORF8- N- ORF10-3' de gauche à droite et manque le gène de l'hémagglutinine-estérase qui est détecté dans certains β -CoVs (7) . (voir Figure 2)

Une série de séquences régulatrices de transcription (SRT) est située à la jonction entre chacun de ces ORF ainsi qu'à l'extrémité 5' de l'ARN génomique en aval de la séquence leader des β -CoV (8) .

Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grands cadres de lecture ouverts qui codent pour 16 protéines non structurales. Ces protéines non structurales sont toutes des cibles potentielles pour des thérapies, qui seraient en théorie efficaces contre tous les coronavirus . La partie restante du génome comprend des cadres de lecture ouverts intercalés pour les protéines structurales, ainsi qu'un certain nombre de protéines accessoires généralement non essentielles à la réplication dans les cultures de tissus, mais capables de supprimer les réponses immunitaires et de renforcer la pathogenèse (9) .

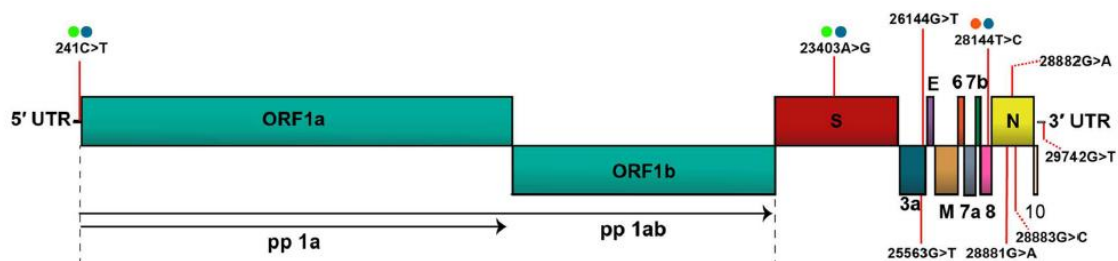


Figure 2: Le génome du SRAS-CoV-2 (29903 nucléotides) comprend le 5' UTR, l'ORF1a/b codant pour 16 nsps pour la réplication, quatre gènes qui codent pour des protéines structurales dont les protéines S, E, M et N, six gènes accessoires qui codent pour six protéines accessoires telles que l'ORF3a, l'ORF6, l'ORF7a, l'ORF7b, l'ORF8 et l'ORF10, ainsi que le 3' UTR. Abréviations : 5' UTR : 5' région non traduite ; OFR : cadre de lecture ouvert ; nsp : protéine non structurale . (6)

3-La réplication et pathogenèse :

Bien que la pathogenèse du SRAS-CoV-2 ne soit pas clairement comprise, des informations concernant la réplication virale et la pathogenèse peuvent être extraites de ce que nous savons des autres bêta-coronavirus (SRAS-CoV et MERS-CoV) en raison de leurs similitudes avec le SRAS-CoV-2.

Ainsi les caractéristiques de la transmission, de la réplication et de la pathogenèse des coronavirus sont déterminées à la fois par le génome viral et l'hôte humain.

Lésion virale directe :

Les protéines de pointe des coronavirus sont des déterminants clés de l'attachement du virus et de son entrée dans les cellules cibles.

Le SRAS-CoV-2 se lie aux cellules épithéliales des cavités buccales et nasales et peut également migrer plus loin dans les voies respiratoires jusqu'aux voies aériennes de conduction. Il a été démontré que le CoV-SRAS infecte les cellules ciliées primaires dans les voies respiratoires de conduction et l' il a donc émis l'hypothèse qu'il en était de même pour le CoV-SRAS-2. Environ 80 % des patients infectés présentent une évolution bénigne limitée aux voies aériennes supérieures et aux voies aériennes de conduction .(10)

Le virus peut progresser encore plus et infecter les cellules alvéolaires des pneumocytes de type II, comme dans le cas du SRAS-CoV. Il a été démontré que le SARS-CoV est libéré en grand nombre des pneumocytes de type II infectés et provoque l'apoptose des cellules. Les cellules pneumocytaires de type II représentent normalement 10 à 15 % de l'ensemble des cellules pulmonaires. Elles produisent du surfactant, qui est responsable du maintien de la tension superficielle des parois alvéolaires. Ces cellules sont également responsables du maintien de l'épithélium pulmonaire après une blessure par le biais de la régénération épithéliale . Par conséquent, lorsque les particules virales répliquées sont libérées de la cellule et infectent d'autres pneumocytes de type II, l'apoptose qui en résulte finit par provoquer des lésions alvéolaires diffuses et une altération des échanges gazeux, ce qui, selon les hypothèses, conduit au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Un mécanisme similaire est postulé pour le SRAS-CoV-2 . (10) **(figure4)** .

Cycle de réplication virale :

Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) « une enzyme de surface cellulaire qui contribue au contrôle de la pression artérielle », pour entrer dans les cellules, comme le SRAS-CoV .

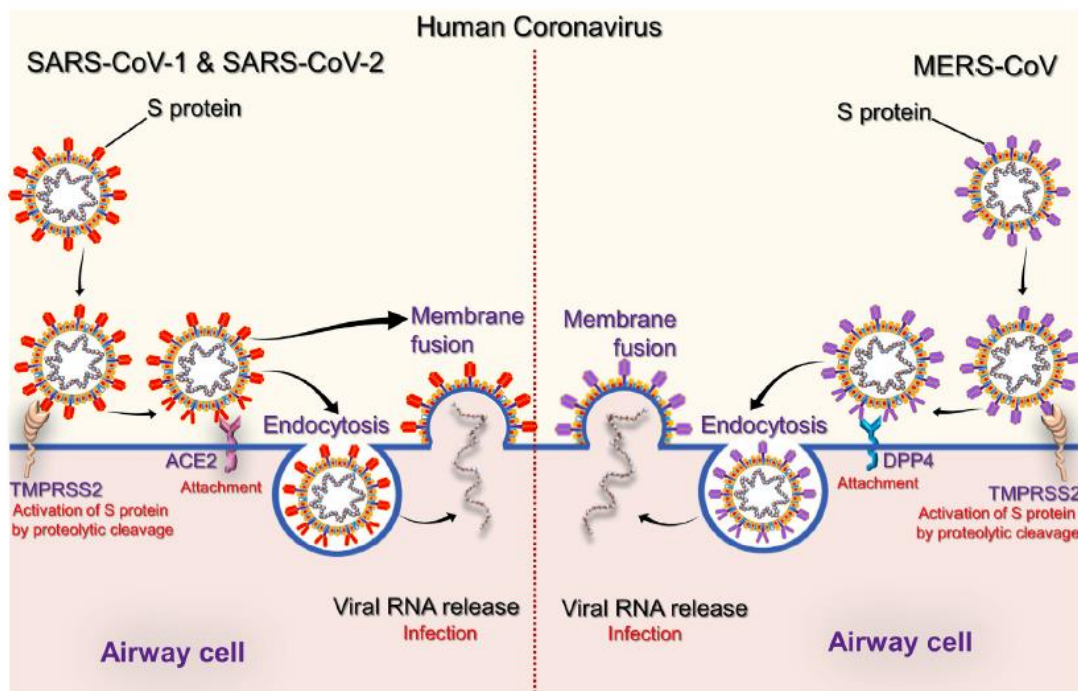


Figure 3: Représentation schématique de l'attachement et de l'entrée des HCoV dans les cellules des voies respiratoires . La glycoprotéine de pointe de l'enveloppe se lie à son récepteur cellulaire ACE2 pour le SARS-CoV et DPP4 pour le MERS-CoV. (4)

L'examen de spécimens de tissus humains a permis de découvrir des récepteurs ACE2 dans divers organes et cellules, notamment le nasopharynx, les muqueuses nasale et orale, l'intestin grêle, le côlon, les reins, le foie, l'endothélium vasculaire et les cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires (principalement les pneumocytes de type II) (11).

La région RBD de la protéine S du SRAS-CoV-2 reconnaît spécifiquement le récepteur ACE2 de son hôte. La région RBD virale est constituée de 394 résidus de glutamine et est reconnue par 31 résidus de lysine du récepteur ACE2 humain. Des études antérieures ont révélé que la sensibilité de l'hôte à l'infection par le SRAS-CoV est principalement déterminée par l'affinité entre le récepteur ACE2 de l'hôte et la région RBD virale dans la phase précoce d'attachement viral. On pense que ce mécanisme est probablement similaire dans le SARS-CoV-2 et qu'un événement de recombinaison génétique dans la région RBD du SARS-CoV-2 pourrait être à l'origine de son taux de transmission plus élevé que celui du SARS-CoV (12).

Après l'entrée dans la cellule, le génome sens positif de l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme cellulaire et subit une traduction et une réplication formant des génomes de progéniture et des ARNm sous-génomiques. Ces derniers se traduisent par des protéines membranaires, la protéine N et une variété de protéines accessoires (13). Le SRAS-CoV possède sa propre enzyme centrale, l'ARN polymérase ARN-dépendante, qui, avec d'autres protéines virales et cellulaires, compose le principal complexe de réplication responsable de la réplication du génome viral (14).

Les protéines membranaires formées (S, M et E) sont ensuite insérées dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) et sont transportées vers le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-golgi (ERGIC). Les protéines N ainsi que l'ARN génomique forment alors des nucléocapsides, qui fusionnent dans l'ERGIC. Enfin, l'agent pathogène est transporté vers la membrane plasmique et est exporté hors de la cellule par exocytose (13,15) (Figure 4).

Activation du système immunitaire et syndrome d'orage de cytokines :

Lorsque le virus pénètre dans la cellule, son antigène est présenté par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques et les macrophages. Cela conduit à l'activation des immunités humorale et cellulaire de l'organisme, qui sont médiées par les cellules B et T spécifiques du virus(15,16). La présentation de l'antigène se fait par l'intermédiaire des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH ; ou antigène leucocytaire humain (HLA) chez l'homme) présents à la surface des CPA et reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques du virus.

Il existe deux grandes classes de CMH impliquées dans la présentation des antigènes : le CMH I et le CMH II. Le SRAS-CoV dépend principalement des molécules du CMH I. Malheureusement, les preuves concernant la présentation de l'antigène dans le cas du SRAS-CoV-2 font défaut et la plupart des informations sont extrapolées à partir d'études antérieures réalisées sur le SRAS-CoV et le MERS-CoV. Des études ont montré que les différents génotypes HLA peuvent être responsables des différences de sensibilité de l'hôte au virus et donc de la gravité de la maladie. Il a été démontré que les patients infectés par le SARS-CoV et présentant des génotypes HLA-B*46:01 présentaient une maladie plus grave que ceux présentant des génotypes différents. Cette constatation n'a pas encore été validée cliniquement dans les études sur le SRAS-CoV-2 (15).

Une fois que les cellules T CD4+, également appelées cellules T auxiliaires, sont activées, elles provoquent la libération de cytokines et de chimiokines (**figure 4**). Si ce phénomène est exagéré, il conduit au développement du syndrome d'orage cytokinique. Le mécanisme exact par lequel la réponse du système immunitaire à une infection virale peut conduire au syndrome d'orage cytokinique n'est pas complètement compris. Il a été démontré que certains virus sont capables de modifier la réponse immunitaire à l'infection, prédisposant l'hôte à développer un orage de cytokines. Le syndrome d'orage cytokinique a été décrit dans des virus antérieurs, notamment le SRAS-CoV, la dengue et le virus de la grippe. Il reste difficile de comprendre pourquoi certains patients développent une tempête de cytokines et d'autres pas. Des recherches ont montré que des polymorphismes génétiques, par exemple des modifications des récepteurs TLR (toll-like receptors), peuvent jouer un rôle important en affectant les réponses de l'hôte à certaines infections, conduisant finalement certains à développer un orage de cytokines (17).

Les lésions pulmonaires aiguës, y compris leur forme grave, le SDRA, sont une conséquence courante du syndrome d'orage cytokinique. Il a été démontré que ce syndrome se produit chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2, avec le développement de lésions pulmonaires diffuses, d'une inflammation et d'une accumulation de liquide, qui peuvent finalement conduire au décès. Le SDRA est également un événement immunopathologique commun au SRAS-CoV et au MERS-CoV (15). Une étude réalisée à Wuhan, en Chine, a révélé que les patients infectés par le SRAS-CoV-2 présentaient des quantités élevées de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires dans leur plasma. Les patients gravement malades qui ont dû être admis dans une unité de soins intensifs (USI) présentaient des concentrations plus élevées de cytokines dans leur plasma que ceux dont la maladie était moins grave, ce qui suggère que la tempête de cytokines est liée à la gravité de la maladie (18). De même, les patients atteints d'infections graves par le MERS-CoV et le SARSCoV présentaient des taux plus élevés d'interleukine-6 (IL-6), une cytokine pro-inflammatoire, et de chimiokines dans leur sérum par rapport à ceux atteints d'une maladie bénigne (15).

L'IL-6 a fait l'objet d'une attention particulière. L'IL-6 joue un rôle clé dans le syndrome d'orage de cytokines. Elle a des effets à la fois anti-inflammatoires et pro-inflammatoires. L'IL-6 se lie à ses récepteurs transmembranaires et solubles, ce qui entraîne l'activation de la réponse inflammatoire pouvant conduire à un orage de cytokines (19). Il a été démontré que les niveaux d'IL-6 étaient 2,9 fois plus élevés chez les patients souffrant d'une maladie compliquée, principalement ceux nécessitant une admission en soins intensifs, par rapport à ceux souffrant d'une maladie légère, des niveaux plus élevés étant associés à une incidence plus élevée de décès (20).

Immunité :

Les personnes qui sont infectées par le SRAS-CoV-2 produisent des anticorps contre le virus. La plupart des études montrent que les patients infectés par le SRAS-CoV-2 développent des titres d'anticorps aux jours 10 à 15 après l'apparition des symptômes. D'après des données préliminaires, ces anticorps pourraient avoir un rôle protecteur, mais cela reste à établir (21,22). Une étude de cohorte observationnelle menée à Hong Kong a montré une corrélation entre les titres d'anticorps détectés par ELISA et les titres de neutralisation du virus (21). Toutefois, une autre étude portant sur 175 patients qui se sont rétablis du SRAS-CoV-2 a montré qu'une partie d'entre eux ont développé des titres d'anticorps très faibles (inférieurs au niveau détectable) malgré leur rétablissement. Par conséquent, d'autres études sont nécessaires pour établir si les titres d'anticorps déterminent la probabilité de se rétablir de la maladie (22). D'autres études sont nécessaires pour comprendre si les titres d'anticorps reflètent l'immunité, et si oui, à quel niveau et pendant combien de temps.

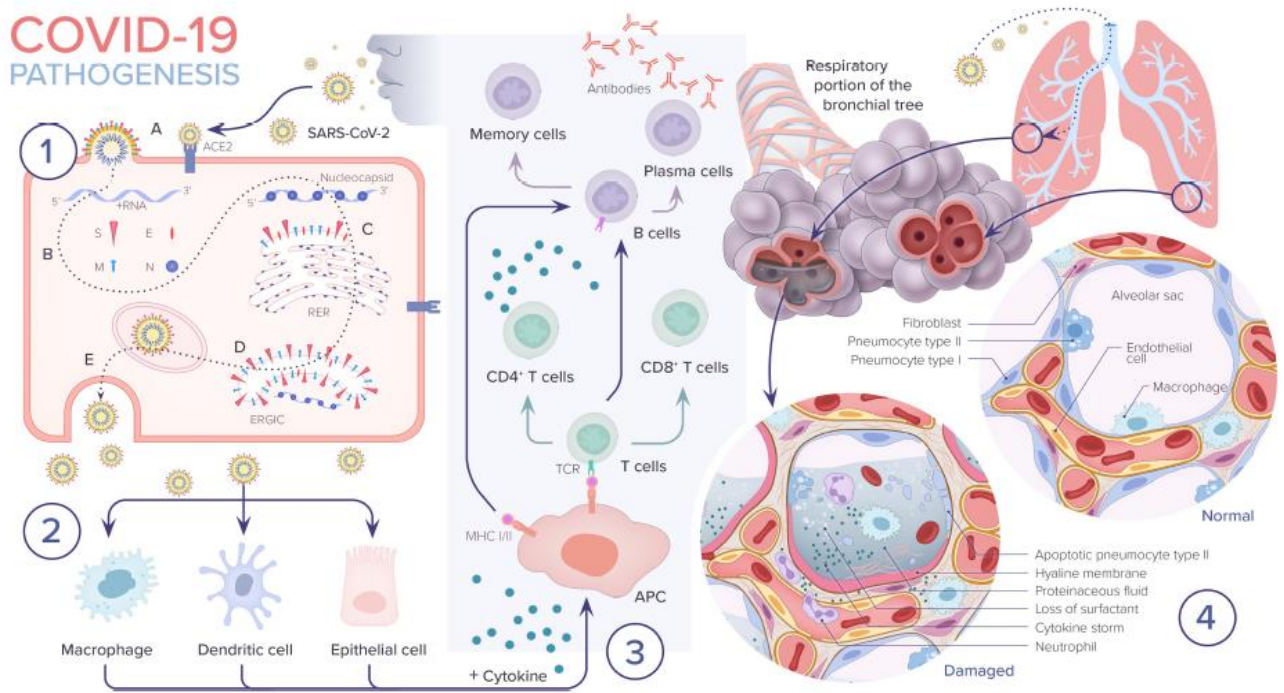


Figure 4: Pathogénie de COVID-19 .(23)

❖ **Légende :**

1 .Le SRAS-CoV-2 pénètre dans la cellule épithéliale soit par endocytose, soit par fusion membranaire en se liant au récepteur ACE2 et en libérant son ARN dans le cytoplasme. B. L'ARN viral utilise la machinerie de la cellule pour traduire ses protéines virales non structurales et structurales et répliquer son ARN. C. Les protéines structurales virales S, E et M s'assemblent dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER). D. Les structures virales et la nucléocapside s'assemblent ensuite dans l'intermédiaire de golgi du réticulum golgi intermédiaire (ERGIC). E. Le nouveau virion emballé dans les vésicules de golgi fusionne avec la membrane plasmique et est libéré par exocytose.

2.L'infection par le SRAS-CoV-2 induit des facteurs inflammatoires qui conduisent à l'activation des macrophages et des cellules dendritiques.

3. La présentation de l'antigène du SRAS-CoV-2 par les complexes majeurs d'histocompatibilité I et II (CMH I et II) stimule l'immunité humorale et cellulaire, entraînant la production de cytokines et d'anticorps.

4. Dans les cas graves de COVID-19, le virus atteint les voies respiratoires inférieures et infecte les pneumocytes de type II, entraînant une apoptose et une perte de surfactant. L'afflux de macrophages et de neutrophiles induit une tempête de cytokines. La fuite des capillaires entraîne un œdème alvéolaire. Une membrane hyaline se forme. Tous ces changements pathologiques entraînent des dommages et un effondrement des alvéoles, altérant les échanges gazeux.

II-Épidémiologie :

1- Réservoir :

Plusieurs études ont suggéré que les chauves-souris pourraient être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2.

Le COVID-19 était une maladie zoonotique originaire des chauves-souris, qui a pu subir plusieurs événements inter-espèces, franchissant d'abord la barrière des espèces pour atteindre les pangolins, puis l'homme. L'épidémie semble avoir été déclenchée par un ou plusieurs événements de transmission zoonotique dans le marché humide de Wuhan (24). Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV (25).

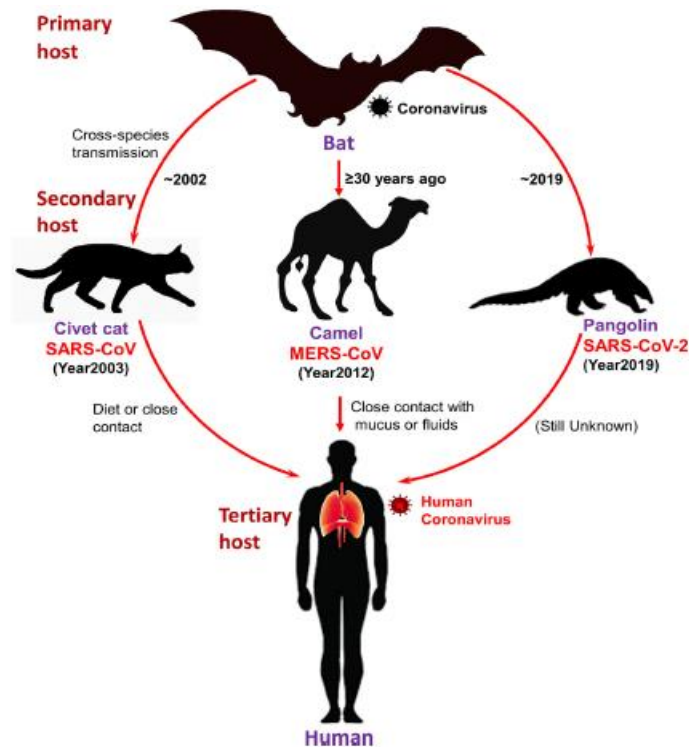


Figure 5: Représentation schématique de trois HCoV, à savoir le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2, transmis à l'homme par la chauve-souris via des hôtes intermédiaires.(4)

2-L'incubation :

La période d'incubation est en moyenne de 1 à 14 jours, mais elle est généralement de 3 à 7 jours. Le SRAS-CoV-2 peut être présent dans la gorge ou le nez quelques jours avant l'apparition des symptômes. Il est intéressant de noter que des sujets totalement asymptomatiques peuvent avoir des charges virales similaires à celles des patients symptomatiques (26) Cela implique que les individus asymptomatiques peuvent être des sources possibles d'infection. Après la période d'incubation, les patients présentent des symptômes similaires, notamment fièvre, toux et malaise. Un petit pourcentage de patients présente également des symptômes gastro-intestinaux, tels que diarrhée et vomissements. Les personnes âgées et celles souffrant de troubles sous-jacents développent rapidement un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc septique, une acidose métabolique et un dysfonctionnement de la coagulation, qui peuvent finalement entraîner une défaillance de plusieurs organes, voire la mort.(27)

3-Modes de transmission :

Les caractéristiques de transmission du SRAS-CoV-2 sont très similaires à celles du SRAS-CoV et de la grippe pandémique . En tant que maladie infectieuse respiratoire, le virus se transmet principalement par les gouttelettes, les sécrétions respiratoires et le contact direct.(27)

La transmission par gouttelettes se produit par contact direct lorsqu'une personne est exposée à des gouttelettes respiratoires infectieuses lorsqu'elle se trouve à moins d'un mètre d'une personne présentant des symptômes respiratoires, notamment la toux et les éternuements. En se trouvant à cette distance, la personne risque de voir ses muqueuses, y compris sa bouche, son nez et ses yeux, exposées aux gouttelettes. La transmission par voie aérienne peut être possible lors de la réalisation de procédures générant des aérosols, notamment l'intubation endo-trachéale, la réanimation cardio-pulmonaire, l'administration de traitements nébulisés, et autres (28)

Cependant, des particules virales ont été isolées à partir d'écouvillons fécaux et de sang, ce qui implique plusieurs voies de transmission alternatives . Les précédents rapports chinois n'ont montré aucune preuve de transmission verticale du virus par les produits sanguins ou par la voie oro-fécale . Cependant, certaines études récentes menées au Royaume-Uni et dans d'autres pays ont confirmé un faible taux de transmission verticale due au COVID-19 .(27)

La transmission du virus peut se produire pendant la période d'incubation pré-symptomatique. Une étude menée dans une maison de soins infirmiers a montré que plus de la moitié des résidents dont les résultats des tests de dépistage de l'infection par le CoV- 2 du SRAS étaient positifs étaient présymptomatiques et ont très probablement contribué à la transmission (29) La transmission asymptomatique (c'est-à-dire chez les patients qui ne présentent jamais de symptômes) peut également se produire, comme le suggèrent certaines études (30,31)

En termes d'infectivité, le nombre de reproduction de base (R_0), qui est défini comme le nombre moyen attendu de cas infectieux supplémentaires qu'un cas infectieux peut générer, était considéré comme compris entre 2,2 et 2,7 pour l'infection par le SRAS-CoV-2 aux

premiers stades de l'épidémie en Chine. Cela signifie qu'une personne infectée par le SRAS-CoV-2 peut transmettre l'infection à 2,2-2,7 personnes (32,33) Ce chiffre est susceptible de changer avec la progression de cette pandémie, notamment après l'introduction de meilleures mesures de contrôle (32), Le R0 du SRAS-CoV a été estimé à environ 3 après une comparaison critique de diverses études indépendantes .(34)

Plus récemment, une fourchette moyenne de R0 de 2,24 à 3,58 a été déterminée. Avec une transmissibilité comparable à celle du SRAS-CoV, et de la grippe pandémique(1918), mais bien inférieure à celle de la rougeole et de la Coqueluche (**tableau I**).

Cependant, l'épidémie de SRAS-CoV a été mieux contrôlée que la pandémie actuelle grâce à l'isolement réussi des patients infectés (5). Le R0 du MERS-CoV a été estimé entre 2 et 5 en Arabie saoudite et en Corée du Sud (35).

Tableau I : Nombre de reproduction (R0) de quelques virus sélectionnés : (27)

Virus	R0
La rougeole	12-18
Coqueluche	12-17
Rhinovirus (rhume)	5-7
COVID-19	3-5
SRAS	2-5
La grippe de 1918	2-3

Il est essentiel de comprendre l'importance relative de la transmission cryptique dans la pandémie actuelle de COVID-19 pour que les autorités de santé publique puissent prendre les mesures de contrôle de la maladie les plus complètes et les plus efficaces, notamment le port du masque, la recherche des contacts et l'isolement physique (36) .

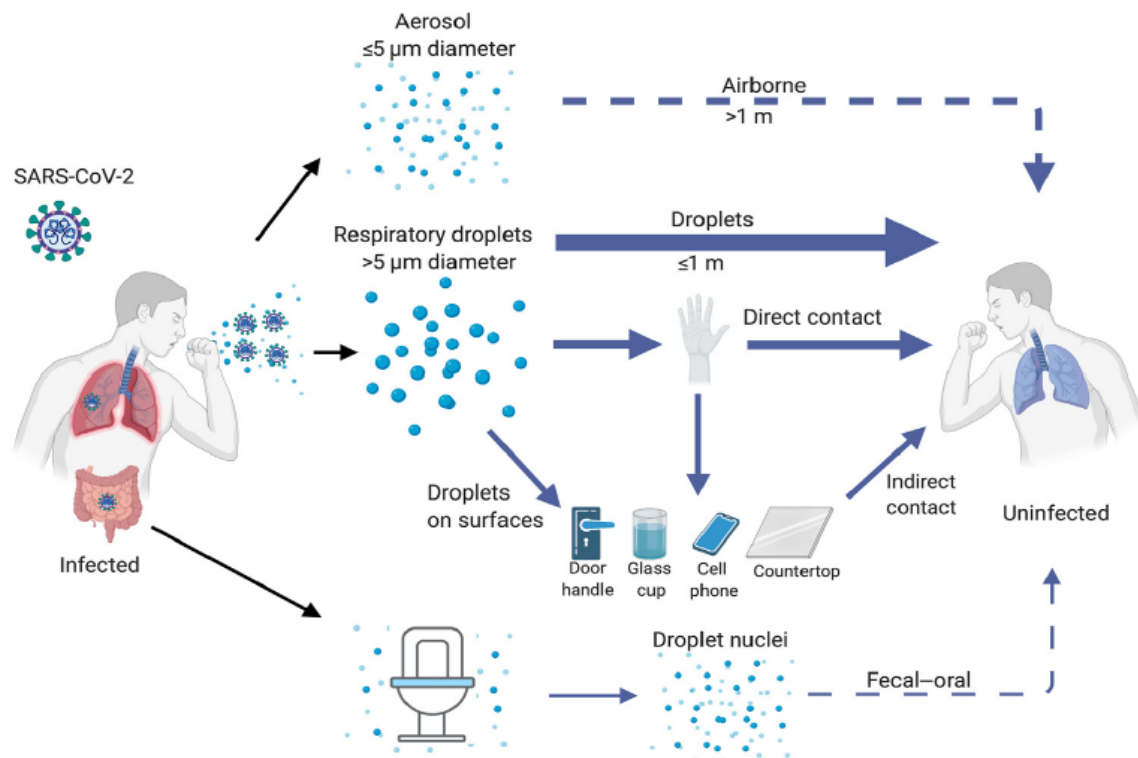


Figure 6: Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).(36)

4-Données épidémiologiques :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'émergence de maladies virales représente un risque sérieux pour la santé publique. Au cours des deux dernières décennies, plusieurs épidémies causées par des virus tels que le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) de 2002 à 2003, la grippe H1N1 en 2009 et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012 ont été décrites et ont eu un impact significatif sur la santé mondiale. Depuis qu'il a été déclaré pandémie mondiale par l'OMS, le SRAS-CoV-2, le virus responsable du COVID-19, s'est propagé dans 223 pays, avec plus **de 661 millions de cas** et **plus de 6,6 millions de décès** signalés dans le monde. Selon une récente mise à jour épidémiologique de l'OMS, plus de 200 pays dans le monde ont signalé des variantes préoccupantes du SRAS-CoV-2, parmi lesquelles le COV Omicron a été signalé comme le COV circulant le plus dominant depuis sa première déclaration en novembre 2021 (37) .

Les États-Unis ont connu le plus grand nombre d'infections par le SRAS-CoV-2 et de décès liés au COVID-19, suivis par l'Inde et le Brésil. En fait, le COVID-19 était la troisième cause de décès aux États-Unis en 2020 après les maladies cardiaques et le cancer, avec environ 375 000 décès signalés(38). L'estimation actuelle de l'OMS du taux de létalité mondial pour le COVID-19 est de 2,2 %. Cependant, le taux de létalité est affecté par des facteurs tels que l'âge, les conditions préexistantes sous-jacentes et la gravité de la maladie, et varie considérablement d'un pays à l'autre.(37)

❖ Situation épidémiologique Covid19 au maroc :

Au Maroc, depuis le début de la pandémie jusqu'en 31 décembre 2022, il a été enregistré d'après le ministère de la santé :

1 271 595 cas confirmés contaminés par le Covid-19 au Maroc et 1 254 848 de guérison contre 16 294 de décès, soit un Taux de létalité de **1.3%** et un Taux de guérison de **98.7%** .

Tableau II: Situation épidémiologique Covid19 au Maroc (39).

الوضع الوبائي Situation épidémiologique			
Situation globale	إجمالي الحالات Cumul des cas	الحالات الجديدة Nouveaux cas	الوضع العام
Cas confirmés	1 271 595	47	الحالات المؤكدة
Décès	16 294	0	الوفيات
Guérisons	1 254 848	79	المتعافون
Cas actifs	453		الحالات النشطة

III-La Physiopathologie de Covid19 :

Le COVID-19 est un problème de santé majeur et peut être dévastateur, en particulier pour les personnes âgées. Le COVID-19 est la maladie causée par le virus du SRAS-CoV2. Bien que l'on sache beaucoup de choses sur la mortalité de la maladie clinique, on en sait beaucoup moins sur sa pathobiologie. Bien que les détails des réponses cellulaires à ce virus ne soient pas connus, un déroulement probable des événements peut être postulé sur la base d'études antérieures sur le SRAS-CoV (10) .

La progression de COVID-19 peut être divisée en trois phases : la phase d'infection précoce impliquant une réplication virale et des symptômes légers ; la phase pulmonaire impliquant une stimulation de l'immunité adaptative et une prédominance des symptômes respiratoires et la phase d'hyper-inflammation impliquant des conditions hyper-inflammatoires telles que le SDRA.

La reconnaissance de chaque phase pourrait être cruciale pour prendre une décision clinique appropriée dans la gestion du COVID-19.

1-La Première phase (phase précoce de l'infection) :

Pendant la phase précoce de l'infection, le SARS-CoV-2 infiltre le parenchyme pulmonaire et commence à proliférer.

ACE2 et TMPRSS2 jouent un rôle crucial dans l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2, similaire à celui du SARS-CoV.(40) La sous-unité S1 de la protéine spike se fixe au ligand cellulaire ACE2 à la surface de la cellule hôte. L'amorçage de la protéase cellulaire par TMPRSS2 facilite le clivage des sous-unités S1/S2 de la protéine spike et la sous-unité S2' permet la fusion du virus à travers les membranes de la cellule hôte (40). La réplication et la transcription du génome des coronavirus ont lieu au niveau des membranes cytoplasmiques après l'entrée dans la cellule. Le complexe réplicase assure la synthèse continue et discontinue de l'ARN, de 16 sous-unités virales et d'un certain nombre de protéines cellulaires. Contrairement à d'autres virus à ARN, le complexe réplicase n'est présent dans le SARS-CoV-2 que pour l'emploi d'un certain nombre d'enzymes de traitement de l'ARN, notamment l'endoribonucléase putative spécifique de la séquence, l'exoribonucléase 3' à 5', la 2'-O-ribose méthyltransférase, ADP ribose 1'- phosphatase, etc.(41) Le bourgeonnement de la cellule hôte se produit lorsque l'ARN répliqué est incorporé dans les virions.(41)

Cette phase est caractérisée par la présence de légers symptômes constitutionnels et une réponse initiale du système immunitaire inné.

La synthèse des interférons de type I (IFN) est activée après l'invasion virale, favorisant la voie de signalisation JAK-STAT pour augmenter l'expression des gènes stimulés par l'IFN(ISG). La dissémination du virus est limitée par les macrophages présentateurs d'antigènes et les cellules NK. (10,16) Le blocage de la production d'IFN par la protéine N de SARS-CoV s'est avéré être important pour la survie virale directement. (10,16)

La période d'incubation prolongée de l'infection virale aide effectivement le virus à échapper à la réponse immunitaire innée au stade précoce de l'infection, en théorie.(42) Les réponses immunitaires innées de l'IFN de type I et des monocytes macrophages doivent faire l'objet d'une étude plus approfondie chez les patients COVID-19, car la réponse immunitaire innée dérégulée a provoqué une pneumonie mortelle chez les jeunes patients infectés par le SRAS CoV-2. (42)

Dans l'immunité adaptative, les réponses immunitaires de type Th1 Manuscrpts acceptés pour suppression de virus. Les lymphocytes T auxiliaires activent les cellules B dépendantes des lymphocytes T pour la production d'anticorps spécifiques au virus. Les cellules T cytotoxiques tuent directement les cellules infectées par le virus. En particulier, les cellules T auxiliaires favorisent la voie de signalisation NF-kB pour l'introduction de cytokines pro-inflammatoires.(16)

2-La deuxième phase (phase pulmonaire) :

La phase pulmonaire est caractérisée par la présence d'une réponse inflammatoire, de lésions tissulaires et de l'insuffisance respiratoire.

L'entrée du virus dans les tissus pulmonaires humains induit un léger dysfonctionnement des voies respiratoires supérieures dans la plupart des cas. (42)

[Les scientifiques pensent que la réplication virale et le bourgeonnement déclenchent l'apoptose des cellules alvéolaires de type 2 et la régénération épithéliale des cellules, comme dans le cas du SRAS-CoV. Bien qu'il corresponde aux définitions de Berlin de l'état de service l'insuffisance respiratoire induite par le COVID-19 présente des caractéristiques différentes de celles du SDRA typique.

Le SDRA est un syndrome clinique complexe d'insuffisance respiratoire aiguë développé à partir d'un œdème pulmonaire non cardiogénique.

Les pneumonies bactériennes et virales sont les troubles cliniques les plus courants associés au développement du SDRA. En résumé, les voies inflammatoires sont activées lorsque le poumon est endommagé par une infection ou un état inflammatoire.

Des niveaux excessifs de cytokines sont présents. Le développement d'un stress oxydatif ainsi que la présence d'une inflammation excessive et dérégulée provoque des lésions et une nécrose des cellules alvéolaires.(43) L'augmentation de la perméabilité endothéliale et épithéliale entraîne l'accumulation de liquide d'œdème alvéolaire riche en protéines. La fonction de barrière alvéolaire et le gradient osmotique qui régit l'élimination du liquide alvéolaire sont perturbés. La nécrose cellulaire et l'accumulation de liquide d'œdème déclenchent une réponse inflammatoire et immunitaire plus prononcée. L'accumulation de liquide d'œdème pulmonaire dans l'interstitium et l'espace aérien du poumon provoque une altération des échanges gazeux, entraînant une hypoxémie, une altération de l'excrétion du dioxyde de carbone et une insuffisance respiratoire aiguë (44) .

Environ 20 % des patients infectés ont développé une hypoxie, un infiltrat en verre dépoli et un SDRA, ce qui a entraîné une défaillance multiple des organes .

On observe une cicatrisation et une fibrose sévères des cellules pulmonaires(10). Des lésions alvéolaires diffuses avec une membrane hyaline riche en fibrine et quelques cellules géantes multinucléées sont présentées. Une diminution de la réparation épithéliale et de la clairance mucociliaire chez les personnes âgées peut entraîner une progression rapide de la maladie et éventuellement la mort (10).

3-la Troisième phase (phase d'hyper-inflammation) :

La phase d'hyper-inflammation est caractérisée par la présence d'une inflammation systémique et de dommages aux organes distants en raison de l'augmentation de la réponse inflammatoire de l'hôte et de l'état d'hypercoagulabilité, ce qui entraîne une défaillance de plusieurs organes (SDMV). On a observé un nombre élevé de leucocytes accompagné d'une lymphopénie et des taux accrus de cytokines pro-inflammatoires dans le plasma, en particulier des taux plus élevés d'IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, de la protéine C-réactive (CRP), du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), de la protéine inductible (IP) 10 de l'interféron-gamma, de la protéine chimioattractante des monocytes (MCP) 1, de la protéine inflammatoire des macrophages (MIP) 1 α et du facteur de nécrose tumorale (TNF) α chez les patients COVID-19 présentant un état grave.(42,45)

Ces "tempêtes de cytokines" déclenchent des lésions pulmonaires induites par l'inflammation et des complications potentiellement mortelles telles que le SDRA, le choc septique, l'hémorragie et la coagulopathie, les lésions cardiaques, hépatiques et rénales aiguës et les infections bactériennes secondaires. Ce phénomène est similaire à la situation des infections par le SRAS-CoV et le MERS-CoV. (42)

IV-Manifestations cliniques du COVID-19 :

Les symptômes du COVID-19 sont observés environ 5 jours après l'incubation(46). La durée médiane d'apparition des symptômes à partir de l'incubation du COVID-19 est de 5,1 jours, et les personnes infectées présentent des symptômes pendant 11,5 jours (47). Il a été démontré que cette durée est étroitement liée au système immunitaire du patient et à son âge.

Bien que le COVID-19 soit principalement une maladie respiratoire et que les manifestations pulmonaires soient les principales présentations de la maladie, l'infection par le SARS CoV-2 ne se limite pas au système respiratoire et d'autres organes peuvent également être touchés. En fait, les infections par toutes les espèces de la famille des Coronavirus sont connues pour avoir des présentations extra-pulmonaires. Notamment des lésions cardiaques et des arythmies, des syndromes coronariens aigus, des lésions rénales aiguës, des symptômes gastro-intestinaux (GI), une altération de la fonction hépatique, une hyperglycémie et une cétose diabétique, des déficits neurologiques et des complications dermatologiques.

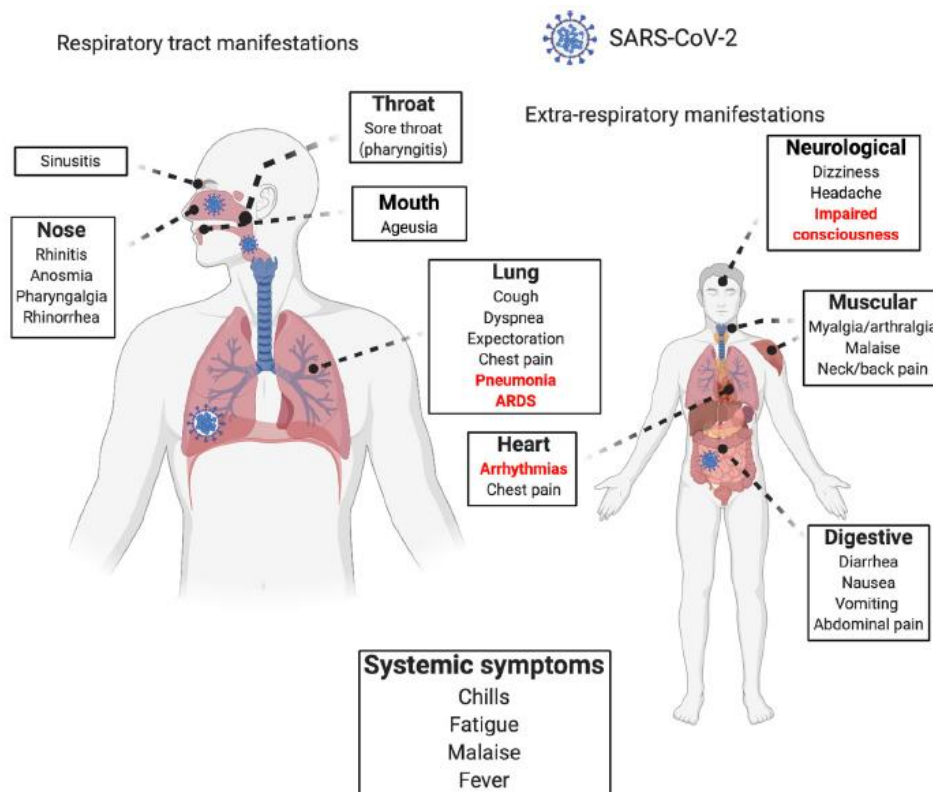


Figure 7 : Symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19).(36)

1-Les manifestations Respiratoires :

Selon le rapport de la mission conjointe OMS-Chine sur le COVID-19, 55 924 cas de COVID-19 confirmés par les laboratoires présentaient de la fièvre (87,9 %), une toux sèche (67,7 %), de la fatigue (38,1 %), une production d'expectorations (33,4 %), des difficultés respiratoires (18,6 %), des maux de gorge (13,9 %), des frissons (11,4 %), une congestion nasale (4,8 %) et une hémoptysie (0,9%) (48) .

Certains patients peuvent évoluer rapidement vers une lésion pulmonaire aiguë et un SDRA avec choc septique. L'intervalle médian entre l'apparition des premiers symptômes et le développement de la dyspnée, l'admission à l'hôpital et le SDRA était respectivement de 5, 7 et 8 jours (49). Certains patients atteints de COVID-19 peuvent avoir une saturation en oxygène réduite dans le sang (< 93 %), avec une saturation en oxygène descendant jusqu'à 50 ou 60%, mais sont restés stables sans détresse significative, et ont été qualifiés d'hypoxie

saillante ou d'hypoxie heureuse (50,51). L'essai d'oxygénothérapie, la position couchée, la pression positive continue à haut débit, le masque non réinspirant et l'essai d'anticoagulation sont souvent utilisés pour gérer ces patients (50,51). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour définir le rôle de ces stratégies dans la prise en charge.

2-Les manifestations ORL :

Elles sont l'un des symptômes les plus fréquemment rencontrés dans le cadre du COVID-19. Une présentation clinique particulière chez certains patients atteints de COVID-19 comprend la détérioration du sens, du goût (dysgueusie) et la perte de l'odorat (anosmie). Des études ont démontré une prévalence de 52,73 et 43,93 % de ces symptômes chez les patients COVID-19, respectivement. Ces caractéristiques cliniques peuvent souvent se présenter à des stades plus précoces de la maladie (52) . En outre, les maux de gorge, la rhinorrhée, la congestion nasale, l'œdème des amygdales et l'hypertrophie des ganglions cervicaux sont fréquemment observés parmi les dysfonctionnements otolaryngologiques des patients (53) Cela peut s'expliquer par le fait qu'il existe une forte expression des récepteurs ACE2 sur les cellules épithéliales des muqueuses buccales et nasales, y compris la langue. Il est connu que le nouveau coronavirus a une forte affinité de liaison avec les récepteurs ACE2 par lesquels il envahit les cellules hôtes(54) . Cette théorie peut expliquer les symptômes extra-respiratoires, y compris des manifestations ORL.

3-Les manifestations cardiaques :(55)

Les manifestations cardiaques chez les patients atteints de COVID-19 peuvent être dues à la tension cardiaque secondaire à l'hypoxie et à l'insuffisance respiratoire, à l'effet direct du SRAS-CoV-2 sur le cœur ou secondaire à l'inflammation et à la tempête de cytokines, aux dérèglements métaboliques, à la rupture de la plaque et à l'occlusion coronaire par un thrombus, ainsi qu'aux conséquences des médicaments utilisés pour le traitement.

La nécessité d'une admission en soins intensifs, d'une ventilation non invasive (46,3 contre 3,9 %) et d'une ventilation mécanique invasive (22 contre 4,2 %) était plus élevée chez les patients souffrant d'affections cardiaques que chez ceux sans atteinte cardiaque, de même que la mortalité hospitalière était plus élevée que chez ceux sans atteinte myocardique (51,2

contre 4,5 %). Ces patients ont tendance à présenter des modifications électrocardiographiques (ECG) ainsi que des élévations de la troponine cardiaque à haute sensibilité (hsCTn) et du peptide natriurétique N-terminal de type pro-B (NT proBNP) qui correspondent à des marqueurs inflammatoires élevés.

L'hypertension, la myocardite aiguë et fulminante, les arythmies ventriculaires, la fibrillation auriculaire, la cardiomyopathie de stress, l'hypotension et l'insuffisance cardiaque, le syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation ou dépression du segment ST, l'infarctus du myocarde avec des coronaires normaux ont été signalés. Dans une cohorte chinoise de 138 patients, 16,7 % présentaient des arythmies, le risque étant plus élevé parmi ceux qui nécessitant des soins intensifs, sans mention du type d'arythmie présent. Moins fréquemment, les symptômes cardiaques tels que la douleur ou l'oppression thoracique et les palpitations peuvent être les caractéristiques initiales sans fièvre, ce qui pose un dilemme diagnostique. Certains de ces patients finissent par développer des symptômes respiratoires au fur et à mesure que la maladie progresse. Les patients qui se sont rétablis d'une maladie aiguë peuvent développer des arythmies en raison de la cicatrice myocardique et nécessitent une surveillance future. Un point important à noter est l'utilisation de modulateurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) chez les patients atteints de COVID-19. Les directives de l'ACC/AHA/HFSA recommandent de continuer à les utiliser chez les patients à haut risque en se basant sur une approche thérapeutique orientée vers un objectif précis, ce qui a été confirmé par une récente revue systématique et une méta-analyse menées par [Hasan et al.](#)(56) qui ont démontré que l'utilisation d'un IECA/ARA chez les patients atteints de COVID-19 est associée à des chances/risques inférieurs de mortalité et de développement de maladies graves/critiques par rapport à l'absence d'utilisation d'un IECA/ARA.

Ces données indiquent que les personnes présentant des comorbidités cardiovasculaires sont plus susceptibles d'avoir un mauvais résultat avec une évolution plus sévère du COVID-19. De même, lors des précédentes épidémies de SRAS, on a constaté une augmentation de la mortalité associée aux MCV et au diabète dans le SRAS.

4-Les manifestations Gastro-intestinales :(55)

Dans la cohorte initiale de patients originaires de Chine, les nausées ou vomissements et la diarrhée étaient présents chez 5 et 3,7 % des patients.

L'examen des données de 2 023 patients a montré que l'anorexie était le symptôme gastro-intestinal le plus fréquent chez les adultes. La diarrhée était le symptôme gastro-intestinal le plus fréquent chez les adultes et les enfants, tandis que les vomissements étaient plus fréquents chez les enfants. Les autres symptômes rares étaient les nausées, les douleurs abdominales et les saignements gastro-intestinaux. Il y a eu quelques cas où des patients atteints de COVID-19 ont présenté uniquement des symptômes gastro-intestinaux sans développer de fièvre ou de symptômes respiratoires au début et pendant la progression de la maladie .Dans une cohorte plus restreinte de 204 patients, 50,5 % présentaient une forme de symptômes intestinaux et parmi eux, 5,8 % n'avaient que des symptômes intestinaux tandis que les autres patients ont développé des symptômes respiratoires par la suite. Les symptômes les plus courants rapportés parmi eux étaient l'anorexie (78,64 %), la diarrhée non déshydratante (34 %), les vomissements (3,9 %) et les douleurs abdominales (1,94 %). En outre, les personnes présentant des symptômes gastro-intestinaux ont tendance à avoir un intervalle plus long entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital (9 contre 7,3 jours), peut-être en raison de l'absence de suspicion clinique et d'un retard dans le diagnostic. Les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ont tendance à présenter une élévation plus importante des taux d'AST et d'ALT, ce qui indique une atteinte hépatique co-existante Le mécanisme à l'origine de la maladie gastro-intestinale n'est pas clairement connu mais pourrait être dû à l'invasion directe du virus par le récepteur ACE2 dans la muqueuse intestinale. Cette hypothèse est étayée par le fait que l'ARN viral peut être détecté dans les échantillons de selles des patients atteints de la maladie COVID-19, ce qui peut également laisser penser à une éventuelle transmission fécale-orale . Le dysfonctionnement hépatique est probablement secondaire à l'utilisation de médicaments hépatotoxiques, aux lésions hépatiques induites par l'hypoxie, à l'inflammation systémique et à la défaillance de plusieurs organes.

5-Les manifestations rénales :(55)

La manifestation rénale chez les patients atteints de COVID-19 peut être due à l'invasion directe des podocytes et des cellules tubulaires proximales par le virus SRAS-CoV-2, à une dysfonction endothéliale secondaire entraînant l'effacement du processus de pied avec vacuolisation et détachement des podocytes, et à une dysfonction tubulaire proximale aiguë.

En outre, l'hypoxie, la tempête de cytokines, la rhabdomyolyse, les médicaments néphrotoxiques et les infections sous-jacentes peuvent tous exacerber les lésions rénales. D'après les premiers rapports, la prévalence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients hospitalisés dans le cadre de l'étude COVID-19 varie de 0,5 à 29 %. Dans une cohorte de 701 patients, une protéinurie (43,9 %), une hématurie (26,7 %), une créatinine élevée (14,4%), une urée sanguine élevée (13,1 %) et un faible taux de filtration glomérulaire (≤ 60 ml/min/1,73 m²) (13,1 %) étaient présents au moment de l'admission à l'hôpital, 5,1 % développant une IRA au cours de la maladie. L'IRA était plus fréquente chez les personnes présentant une insuffisance rénale de base.

Dans une autre grande cohorte de 5 449 patients, 36,6 % présentaient une insuffisance rénale aiguë, la prévalence étant plus élevée chez les patients sous ventilation mécanique que chez les patients non ventilés (89,7 contre 21,7 %). Les patients développant une insuffisance rénale sont susceptibles d'avoir une mortalité plus élevée au sein de l'hôpital. Un autre point à souligner est la présentation du COVID-19 chez les transplantés rénaux. En raison de l'immunosuppression, ces patients sont susceptibles d'avoir une faible fièvre à la présentation avec un déclin clinique rapide et la nécessité d'une ventilation mécanique avec une mortalité élevée par rapport à la population générale.

6-Les manifestations neurologiques :(55)

La plupart des patients atteints de COVID-19 développent des symptômes neurologiques en même temps que des symptômes respiratoires au cours de la maladie ; cependant, plusieurs rapports de cas dans la revue de la littérature documentent la présentation de patients présentant un dysfonctionnement neurologique sans les symptômes typiques de

fièvre, de toux et de difficultés respiratoires. Le risque de maladie grave et de décès est multiplié par 2,5 chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, les résultats étant similaires chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. La prévalence des caractéristiques neurologiques varie de 6 à 36 %, avec une encéphalopathie ischémique hypoxique pouvant atteindre 20 % dans certaines séries de patients. Les symptômes neurologiques ont tendance à apparaître tôt dans l'évolution de la maladie (médiane de 1 à 2 jours), les caractéristiques neurologiques les plus courantes étant les céphalées, la confusion, le délire, l'anosmie ou l'hyposmie, la dysgueusie ou l'âgusie, l'altération de l'état mental, l'ataxie et les convulsions. Parmi les patients admis avec la COVID-19, la prévalence de l'accident vasculaire cérébral ischémique varie de 2,5 à 5 % malgré la prophylaxie contre la thromboembolie veineuse. Les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire établis sont susceptibles de présenter une maladie plus grave. Les autres présentations comprennent l'encéphalite virale, l'encéphalopathie nécrosante aiguë (ENA), l'encéphalopathie toxique infectieuse, la méningite, le syndrome de Guillain Barre (SGB), le syndrome de Miller Fisher et la polynévrite crânienne, le SGB étant la première caractéristique du COVID-19 dans quelques cas.

Chez les patients atteints du syndrome COVID-19, les caractéristiques du SNC sont probablement dues à l'invasion directe des neurones et des cellules gliales par le SRAS-CoV-2 ainsi qu'au dysfonctionnement endothélial de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le virus peut accéder au SNC par propagation hématogène ou par mouvement rétrograde à travers le bulbe olfactif. Le virus peut être détecté dans le LCR par RT-PCR et sur le parenchyme cérébral lors de l'autopsie.

Le fait que la plupart des patients développent une anosmie ou une hyposmie pendant la maladie appuie cette théorie. Après son entrée, le virus peut provoquer une gliose réactive avec activation de la cascade inflammatoire. La combinaison d'une inflammation systémique, d'une tempête de cytokines et d'un dysfonctionnement de la coagulation peut altérer la fonction de la BHE et modifier l'équilibre du cerveau, entraînant la mort des neurones.

7-Les manifestation oculaires :

Les manifestations oculaires peuvent varier d'une injection conjonctivale à une conjonctivite franche. Dans une cohorte chinoise de 38 patients, 31,6 % présentaient des symptômes oculaires consistant principalement en une conjonctivite, tandis que l'hyperémie conjonctivale, la sensation de corps étranger dans l'œil, le chémosis, le larmolement ou l'épiphora étaient plus fréquents chez les patients atteints de COVID- 19 sévères. Parmi eux, le SRAS-CoV-2 peut être mis en évidence dans un écouvillon conjonctival et nasopharyngé chez 5,2 % des patients, ce qui indique une voie potentielle de transmission virale (57). La conjonctivite ou le larmolement peuvent être les premiers symptômes de la COVID-19. Malgré ce fait, il n'y a pas de cas documenté de caractéristiques oculaires graves liées au COVID-19 (55).

8-Les manifestations dermatologiques : (55)

Comme d'autres infections virales, le SRAS-CoV-2 peut également produire des caractéristiques dermatologiques variées. Une étude portant sur 88 patients italiens a montré qu'environ 20,4 % d'entre eux présentaient une forme ou une autre de manifestations cutanées, 44,4 % développant des caractéristiques au début et pendant la durée de la progression de la maladie . L'exanthème maculopapuleux (36,1 %) a été identifié comme la caractéristique dermatologique la plus fréquente, suivie d'une éruption papulovésiculaire (34,7 %), de papules acrales rouges et violettes douloureuses (15,3 %), d'urticaire (9,7 %), de livedo reticularis (2,8 %) et de pétéchies (1,4 %) .Une étude portant sur 375 cas de COVID-19 en Espagne a identifié cinq schémas différents de manifestations cutanées chez les patients : zones acrales d'érythème avec vésicules ou pustules (pseudo-chilblain) (19 %), autres éruptions vésiculaires (9 %), lésions urticariennes (19 %), éruptions maculopapuleuses (47 %) et livedo ou nécrose (6 %) . La majorité des patients présentaient des lésions sur le tronc, certains ayant des lésions sur les mains et les pieds. Il existe des rapports de cas où COVID-19 est associé à un érythème polymorphe et à la maladie de Kawasaki chez des enfants. La pathogénie de l'atteinte cutanée reste incertaine, certaines caractéristiques étant expliquées par une vasculite des petits vaisseaux, des événements thrombotiques comme la CIVD, la formation de thrombus hyalins, l'ischémie acrale, ou l'effet direct du virus comme d'autres maladies virales.

9-Les manifestations Musculo-squelettique :(55)

Le rapport initial de la Chine a révélé que 14,8 % des patients présentaient une myalgie ou une arthralgie parmi les 55 924 patients atteints de la maladie COVID-19. Un article de synthèse rapporte que sur 12 046 patients, la fatigue a été identifiée chez 25,6 % et la myalgie et/ou l'arthralgie chez 15,5 %, la plupart des patients signalant des symptômes dès le début de la maladie . Certains rapports suggèrent que la myosite et la rhabdomyolyse, accompagnées d'une élévation marquée de la créatinine kinase, peuvent survenir au cours de la maladie COVID- 19, en particulier chez les patients atteints de maladies graves et d'insuffisance multiviscérale. De plus, chez certains patients, la rhabdomyolyse a été documentée comme la présentation initiale de la maladie COVID-19 sans symptômes respiratoires typiques .Une série de cas de quatre patients développant une arthrite aiguë pendant leur hospitalisation pour le COVID-19 a été rapportée avec une exacerbation de l'arthropathie cristalline (goutte et maladies à pyrophosphate de calcium) mais négatifs pour la RT-PCR du SRAS-CoV-2 dans le liquide synovial . Un traitement à base de stéroïdes et de colchicine a été utilisé dans les quatre cas. Il est important de noter que les quatre patients ont développé une arthrite malgré un traitement antérieur par immunomodulateur(hydroxychloroquine, tocilizumab et méthylprednisolone pulsée).

10-Les manifestations endocriniennes :

Les présentations endocrinologiques des patients atteints de COVID-19 sont présentées par des anomalies du métabolisme glycémique comprennent une hyperglycémie exacerbée, la cétose euglycémique et l'acidocétose diabétique(58–60).Une étude réalisée en Chine a rapporté que 6,4 % des patients hospitalisés présentaient une cétose sans la présence de fièvre ou de diarrhée (61).

11-Les manifestations médiastinales :

Bien qu'il s'agisse d'une observation très rare, selon une récente revue systématique, une lymphadénopathie médiastinale peut être observée chez les patients atteints de COVID-19(62,63) . Cependant, un article récemment publié dans TheLancet infectious disease décrit l'élargissement des ganglions lymphatiques médiastinaux comme une observation courante

chez les patients atteints de COVID-19 gravement malades. Par conséquent, la lymphadénopathie ne doit pas être considérée comme une caractéristique atypique du COVID-19, en particulier chez les patients gravement malades (64) (**Figure 8**). Il s'agit d'un phénomène réactif à la maladie virale et à l'inflammation .

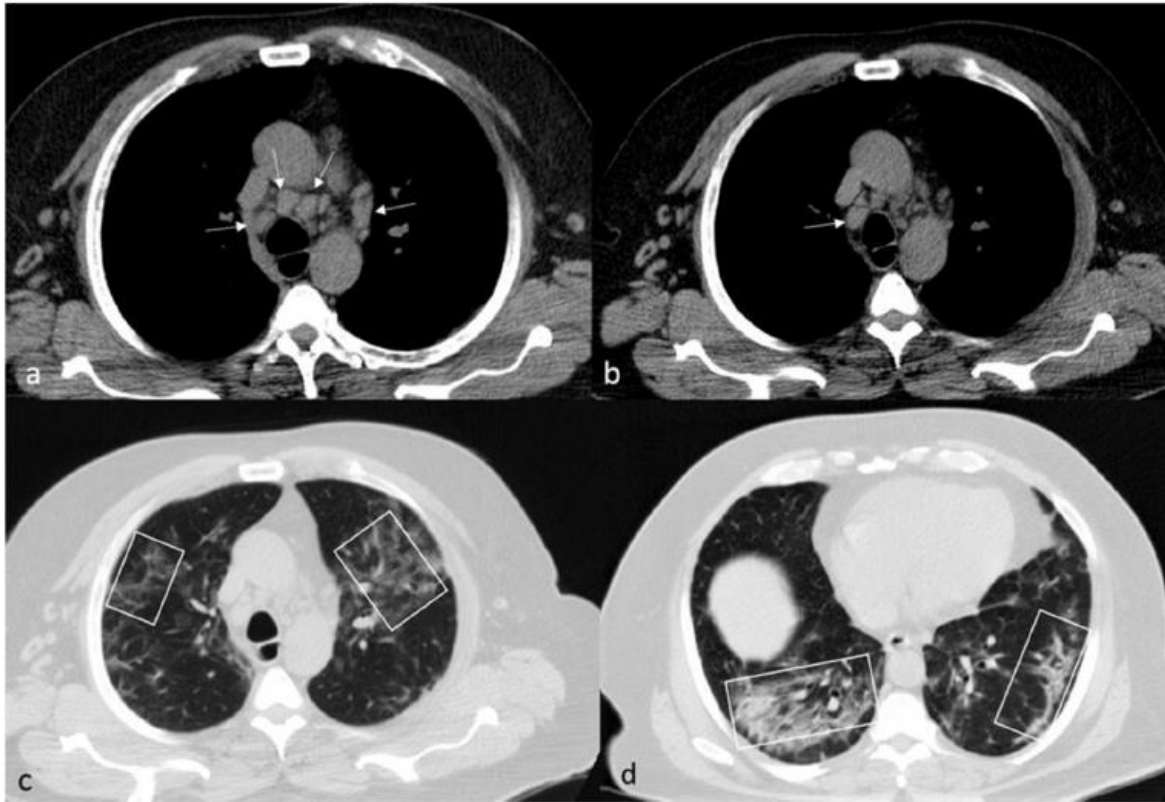


Figure 8 : Tomodensitométrie thoracique d'un homme de 59 ans avec une RT-PCR positive pour le COVID-19, qui présentait une dyspnée, une tachypnée, une myalgie et une fièvre légère depuis 5 jours. Des ganglions lymphatiques bilatéraux élargis de la fenêtre paratrachéale inférieure et aorto-pulmonaire (flèches blanches, a et b) sont identifiés. Des opacités en verre dépoli et des consolidations à prédominance périphérique (encadrés, c et d) sont notées dans les poumons bilatéraux(65).

12-Les manifestations thromboemboliques :

Les manifestations thromboemboliques de COVID-19 sont présentées dans la Figure. Des complications thromboemboliques ont été signalées chez jusqu'à 30 % des patients des unités de soins intensifs. Des preuves émergentes ont révélé la survenue de thromboses dans

les cathéters intraveineux et les circuits extracorporels, d'infarctus aigu du myocarde, d'ischémie aiguë des membres et d'accidents vasculaires cérébraux, chez les patients atteints de maladie grave. Des taux élevés d'événements thromboemboliques ont été signalés chez les patients gravement malades atteints de COVID-19 (17%-22%) qui avaient reçu des traitements anticoagulants prophylactiques.

Les taux d'embolie pulmonaire étaient nettement plus élevés chez les patients des unités de soins intensifs atteints de COVID-19 que chez ceux qui n'en étaient pas atteints (20,6 % contre 6,1 %, respectivement). En outre, plusieurs études ont démontré que des taux élevés de complications thromboemboliques chez les patients gravement malades atteints de COVID-19 et soumis à un dépistage systématique de la maladie thrombotique, allant de 69 % à 85 %, malgré des traitements anticoagulants prophylactiques (66).

V-Diagnostic Biologique :

1-les anomalies non spécifiques :

On a constaté que les patients hospitalisés atteints d'une infection par le SAR-CoV-2 présentaient un nombre variable de globules blancs. **Une étude chinoise** a révélé une leucopénie ($< 4 \times 10^9$ par L) chez 25 % des patients, une numération leucocytaire normale ($4-10 \times 10^9$ par L) chez 45 % des patients et une leucocytose ($>10 \times 10^9$ par L) chez 30 % des patients. Une lymphopénie ($< 1 \times 10^9$ par L) a été constatée chez 63 % des patients (18). **Une autre étude chinoise de Guan et al.** a montré que la leucopénie était présente chez 33,7 % des patients à l'admission et que 36,2 % des cas présentaient une thrombocytopénie (67).

Dans une analyse systématique et une méta-analyse de 43 études portant sur 3 600 patients, les anomalies de laboratoire les plus courantes étaient une élévation de la protéine C-réactive (68,6 %), une lymphopénie (57,4 %) et une élévation de la lactate déshydrogénase (LDH) (51,6 %) (68). Des études réalisées ont montré que des taux élevés de créatine kinase plus myoglobine, d'aspartate amino transférase et d'alanine amino transférase, de créatine phosphokinase, de lactate déshydrogénase, de ferritine sérique, d'IL-6 et de troponine I cardiaque à haute sensibilité étaient tous associés à une aggravation de la maladie et à une mortalité plus élevée.

L'un des résultats de laboratoire les plus fréquents chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 est une augmentation du taux de d-dimères. Dans une vaste étude d'analyse rétrospective portant sur 1099 patients atteints de COVID-19 confirmé en Chine, les patients souffrant d'une maladie plus sévère étaient plus susceptibles d'avoir un taux élevé de d-dimères par rapport aux patients souffrant d'une maladie non sévère (67). Dans une autre étude d'analyse rétrospective portant sur 183 patients atteints de pneumonie COVID-19 confirmée à Wahun, on a constaté que les non-survivants présentaient des taux de ddimère et de produit de dégradation de la fibrine (PDF) significativement plus élevés, et un temps de prothrombine (TP) plus long à l'admission par rapport aux survivants. les taux de fibrinogène et d'antithrombine (AT) étaient également significativement plus faibles chez les non-survivants. En outre, 71,4 % des non-survivants ont présenté une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) manifeste pendant leur hospitalisation, contre seulement 0,6 % des survivants. Ces résultats impliquent que des paramètres de coagulation anormaux au cours de la pneumonie COVID-19 étaient significativement associés à un mauvais pronostic (69).Des études ont également montré que les taux d'azote uréique sanguin et de créatinine augmentaient progressivement chez les patients gravement malades (70).

2-Les anomalies Spécifiques :

2.1-Diagnostic basé sur les tests moléculaires :

2.1.1- PCR par transcription inverse (RT-qPCR) :(71)

Le test d'amplification de l'acide nucléique (TAAN) par RT-qPCR est une méthode de diagnostic de référence sensible, précise et mondialement acceptée pour la détection du SRAS-CoV-2.

La PCR est utilisée comme test de diagnostic pour détecter les agents pathogènes, les nouvelles infections et le profilage de la résistance aux antimicrobiens . La PCR est une méthode précise et sensible pour détecter les acides nucléiques et possède le potentiel de générer des milliards de copies d'ADN cible à partir d'une seule copie . Cette technique repose sur un processus enzymatique d'amplification de courtes régions d'ADN in vitro. Cette méthode requiert des informations sur les séquences au moins partielles de l'ADN cible pour

concevoir des amorces oligo nucléotidiques qui s'hybrident spécifiquement aux séquences cibles . En milieu clinique, la RT-qPCR en temps réel est une avancée révolutionnaire qui permet de détecter et d'analyser l'expression d'un ou de plusieurs gènes en temps réel, à mesure que la réaction PCR progresse, et l'amplification et l'analyse se font simultanément dans un système fermé. Ce système fermé permet en outre de minimiser les résultats faussement positifs associés à la contamination du produit d'amplification . En outre, la RT-qPCR est rapide, sensible et reproductible ; ces caractéristiques sont encore améliorées par l'utilisation d'instruments automatisés. Récemment, les TAAN ont intégré d'autres techniques telles que les plates-formes d'amplification isotherme avec réaction d'amplification à la nicking-endonucléase (NEAR), l'amplification isotherme médiée par la boucle (LAMP) et l'amplification médiée par la transcription (TMA) . **La figure 9** présente un aperçu détaillé de la méthode RT-qPCR pour la détection du SRAS-CoV-2.

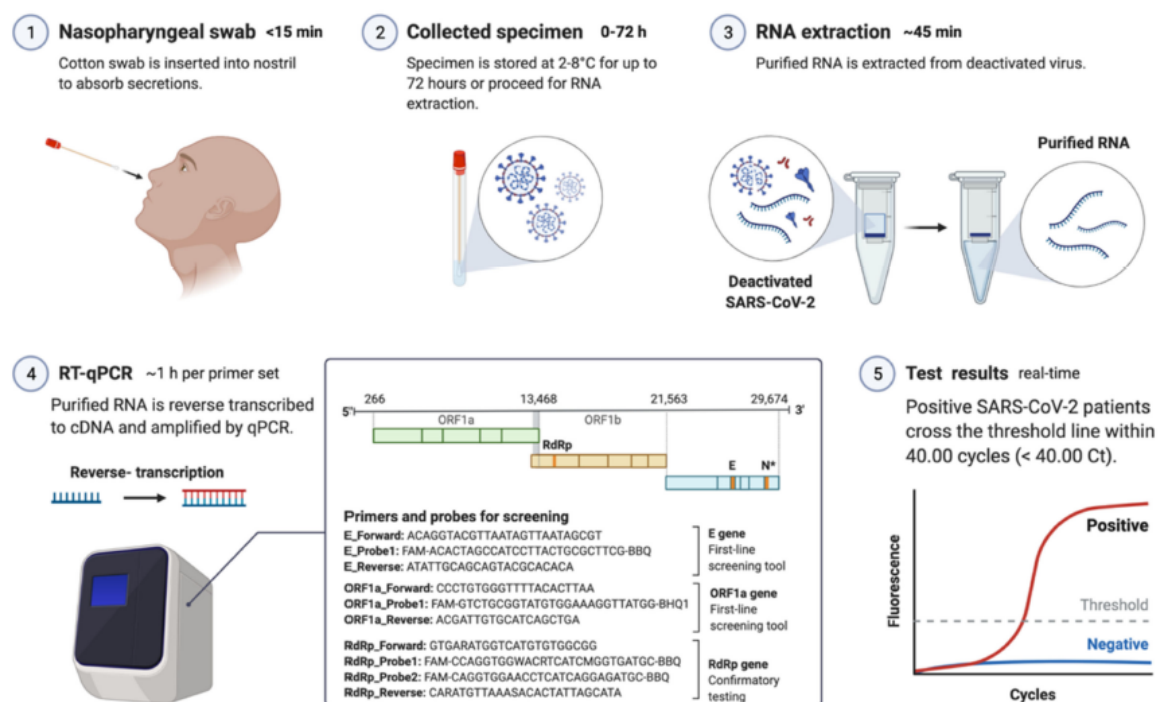


Figure 9: Représentation schématique du test de diagnostic COVID-19 utilisant la RT-PCR (71).

❖ Échantillons pour la détection du SRAS-CoV-2 :

Le matériel génétique du SRAS-CoV-2 (ARN) est d'abord converti en ADN complémentaire (ADNc) par l'action de l'ADN polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse) avant l'amplification proprement dite. Pour cela, l'ARN viral peut être collecté à partir de divers échantillons tels que les sécrétions oculaires, la salive, les expectorations, le lavage broncho-alvéolaire (LBA), le sang et les matières fécales, mais les échantillons du système respiratoire supérieur tels que les écouvillons oropharyngés (OPS) et les écouvillons nasopharyngés (NPS) sont largement utilisés . La limite de détection (LdD) joue un rôle crucial dans la détection du SRAS-CoV-2 dans divers échantillons . Actuellement, le meilleur test de sa catégorie a une limite de détection d'environ 100 copies d'ARN viral par millilitre de milieu de transport ; les tests ayant une limite de détection plus élevée peuvent donner lieu à un faux négatif . Bien que les tests **OPS et NPS** soient principalement utilisés en raison de leur faible charge de référence, il est recommandé d'utiliser des écouvillons combinés pour le diagnostic du COVID-19 afin d'éviter les résultats faussement négatifs . La salive a également été utilisée comme une approche fiable et non invasive pour la détection du SRAS-CoV-2 et la progression de la maladie .

Il est important de noter que la charge virale au cours de l'infection a un effet négatif sur la sensibilité analytique des tests. Plusieurs études ont montré que la charge virale du SRAS-CoV-2 atteint un pic pendant ou même peu avant l'apparition des symptômes et diminue rapidement au cours des sept premiers jours .

❖ Limites de la technique de détection par RT-qPCR pour le SRAS-CoV-2 :

Bien que la méthode PCR en temps réel (qPCR) soit largement acceptée et utilisée en tant que test moléculaire de référence avec une spécificité et une précision élevées, elle présente des limites.

Un résultat faussement positif peut se produire en raison d'une contamination ; en outre, cela peut se produire en raison de la présence d'une excrétion d'ARN résiduel viral chez les patients guéris. En outre, un faux négatif est la principale préoccupation de nombreux kits commerciaux de RT-qPCR disponibles en raison d'une efficacité diagnostique inférieure à l'optimale . Compte tenu de l'incidence élevée des résultats faussement négatifs de la RT-qPCR, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a conclu qu'une RT-qPCR négative n'exclut pas complètement l'infection par le SRAS-CoV-2.

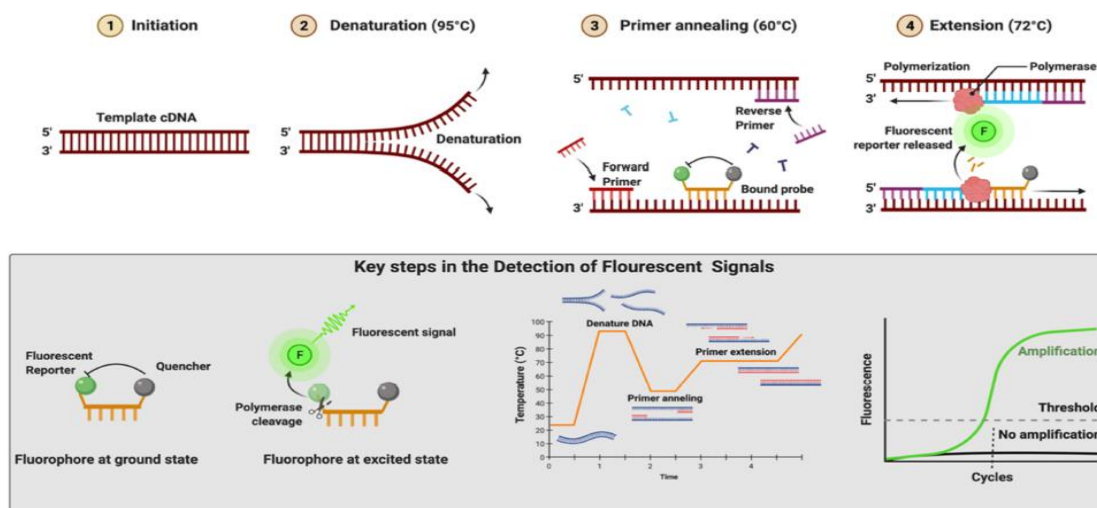


Figure 10: Mécanisme de la PCR en temps réel (qPCR) basée sur une sonde fluorescente pour le diagnostic du COVID-19 (71) .

2.1.2- Autres tests d'amplification de l'acide nucléique : (72)

En outre, diverses techniques isothermes ont été réalisées. Les techniques isothermes sont un outil puissant qui ne nécessite pas de thermocycleur coûteux ni de compétences professionnelles. Ces tests d'amplification isothermique sont plus sensibles et indépendants d'un thermocycleur, ce qui les rend plus adaptés au développement de tests rapides, à haut débit et à faible coût. La LAMP est la méthode d'amplification isotherme la mieux établie, les tests LAMP pour la détection du SRAS-CoV-2 étant la méthode d'amplification isotherme la plus utilisée. Bien que la méthode LAMP présente de nombreux avantages, tout aérosol produit peut entraîner des faux positifs. La méthode LAMP peut être combinée avec la méthode colorimétrique, la transcription inverse (RT) et d'autres méthodes. D'autres tests peuvent utiliser cette technologie comme le nano-échafaudage d'ADN basé sur l'amplification isothermique déclenchée par l'ARN du SRAS-CoV-2.

Compte tenu de leur spécificité, de leur sensibilité, de leur simplicité et de leur répétabilité élevées, les approches de détection des acides nucléiques basées sur CRISPR ont récemment démontré un potentiel important dans le développement de la technologie de diagnostic moléculaire de nouvelle génération et ont été utilisées pour diagnostiquer le COVID-19. Le test CRISPR-CasN est une technique efficace d'édition de gènes, et il peut être

analysé avec un lecteur fluorescent ou des bandes à flux latéral ou dans un système basé sur le flux latéral. Par exemple, Broughton et al, 2020, ont décrit un flux latéral basé sur CRISPR-Cas12 pour détecter le SARS-COV-2, il s'est avéré être une méthode rapide et facile à mettre en œuvre . Il existe plusieurs tests basés sur la protéine Cas, comme CRISPR-Cas12 , CRISPR-Cas3 et CRISPR-Cas13 . Avant la détection des tests basés sur CRISPR-CasN, une étape d'amplification isotherme était fréquemment introduite, par exemple, Joung et al, 2020, ont décrit un système appelé SHERLOCK basé sur RPA et Cas13 . Cependant, le test basé sur CRISPR nécessite des essais supplémentaires.

Les aptamères d'acide nucléique sont de courtes molécules d'ADN (ADNs) ou d'ARN monocaténares qui sont sélectionnées pour se lier à une cible spécifique . Récemment, les aptamères ont commencé à être appliqués à la détection du SRAS-COV-2 ; toutefois, peu de méthodes ont été décrites jusqu'à présent. **Song et al, 2020**, ont décrit un aptamère pour cibler le domaine de liaison au récepteur de la glycoprotéine de pointe du SRAS-CoV-2 . La détection basée sur les aptamères est plus flexible, moins coûteuse, plus stable et plus facile à produire que les tests basés sur les anticorps . Néanmoins, elle doit encore être étudiée et optimisée.

2.1.3-Le séquençage à haut débit :(73)

Les stratégies basées sur le séquençage de nouvelle génération (NGS) sont utilisées pour retracer l'histoire de l'évolution et pour étudier la chaîne de transmission de la maladie pendant l'épidémie. La séquence génomique complète du SRAS-CoV-2 a été publiée en janvier 2020 . La séquence présente une similarité de plus de 82 % avec celles du SRAS-CoV et du SRAS de la chauve-souris (SL-CoV) . Des écouvillons nasopharyngés des voies respiratoires ont été utilisés pour analyser la charge virale . Le NGS s'est avéré important pour le diagnostic des infections sévères ou pour les patients porteurs d'agents pathogènes d'origine inconnue . Récemment, des variantes du SRAS-CoV-2 ont également été identifiées par génotypage SNP . Cette méthode ultrasensible de séquençage à haut débit est coûteuse, prend du temps et dépend d'un équipement de laboratoire rigoureux, ce qui limite son utilisation dans le diagnostic clinique du COVID-19. Par conséquent, il est nécessaire de développer une procédure de test rapide et rentable pour des investigations plus poussées.

2.2-Diagnostic basé sur Tests sérologiques :

En dehors des diagnostics basés sur l'amplification des acides nucléiques, les tests sérologiques ou les tests d'anticorps pour le COVID-19 constituent une autre modalité de test prometteuse (73).

Les anticorps sont les protéines qui sont produites dans l'organisme dans les 1 à 3 semaines suivant l'infection. La lutte contre la maladie dépend de l'antigénicité (capacité d'un antigène à induire une réponse immunitaire) du pathogène envahi et de l'immunogénicité de l'hôte (réponse de l'hôte à produire des anticorps). Les difficultés telles que l'indisponibilité de la RT-PCR, la dénaturation de l'ARN viral pendant les étapes de collecte et d'extraction des échantillons, la pénurie d'amorces et les mutations des génomes viraux nous incitent à utiliser une méthode de test alternative et moins coûteuse. Les procédures de tests sérologiques sont utiles pour retracer le contact et l'étendue de la réponse de l'organisme à l'infection, ainsi que pour mener une enquête épidémiologique et identifier les réponses passées et post-infection de l'organisme (73).

Néanmoins, l'incertitude concernant les tests sérologiques est beaucoup plus élevée que pour les autres méthodes. Ceux-ci comprennent la détection à base d'antigènes et d'anticorps (73).

2.2.1-Détection basée sur les antigènes : (74)

Les tests basés sur l'antigène détectent les composants du SRAS-CoV-2, principalement les protéines S et N, ou même la particule virale entière directement dans les échantillons respiratoires et sanguins des patients en utilisant des Abs spécifiques . Différents dosages immunologiques basés sur les antigènes pour la détection des antigènes du SRAS-CoV-2, tels que l'ELISA et la LFIA, ont été développés et validés.

Les tests antigéniques peuvent être réalisés sur des bandes LFIA pour une identification rapide du virus ou via des tests ELISA pour une meilleure sensibilité ; par exemple, la mesure de 96 échantillons en parallèle . Par rapport aux méthodes moléculaires, les tests antigéniques rapides présentent un temps d'exécution plus rapide, d'environ 15 à 30 minutes, un protocole plus facile, ne nécessitent pas de personnel formé et sont moins coûteux . Cependant, ces

méthodes ont une sensibilité et une spécificité faibles, estimées respectivement à 56,2 % et 99,5 % . En outre, ces méthodes ne permettent que l'identification d'une infection active par le SRAS-CoV-2 .

Des tests rapides basés sur les antigènes pour l'identification du SRAS-CoV-2, qui ciblent principalement les antigènes S, N et ORF1, sont largement requis. Par conséquent, une variété de ces tests est actuellement disponible sur le marché . De plus, en raison des fréquentes mutations des protéines S et du changement radical de la population des variants, la cible de nombreux kits de tests antigéniques rapides passe des protéines S aux protéines N. Le kit de test antigène SRAS Sofia 2 (ou Sofia 2, société QUIDEL) est l'un des kits actuellement disponibles dans le commerce .

Deux autres tests immunologiques basés sur l'Ag pour détecter les antigènes du SRAS-CoV-2, qui ont été récemment approuvés par la FDA, sont la carte Ag BinaxNOW COVID-19 et le système BD Veritor. Le premier est basé sur la technologie du flux latéral, tandis que le BD Veritor System est un immunodosage numérique chromatographique. Ces deux tests immunologiques basés sur l'Ag sont conçus pour l'identification rapide des antigènes de la nucléocapside du SRAS-CoV-2 à partir d'échantillons.

2.2.2-Détection à base d'anticorps : (73)

Un immunodosage à flux latéral a été conçu pour cibler les anticorps sériques du domaine de liaison au récepteur (RBD) (IgG/IgM) de la protéine spike du SRAS-CoV-2. Ce capteur a permis le dépistage simultané des IgM et des IgG à partir du sérum du patient avec une précision de 90,63 % et une sensibilité de 88,66 %. Des échantillons provenant d'un bâtonnet, de plasma de sang veineux et de sérum ont donné des résultats systématiquement positifs en moins de 30 minutes . Un test ELISA IgM contre la protéine N a été conçu pour la réponse humorale du porteur à l'infection, depuis l'apparition des symptômes jusqu'à la guérison du patient. Le taux de détection positive enregistré entre les ensembles 0-7 jours, 8-14 jours et 14-21 jours à partir de 208 échantillons de plasma était de 188/208 (90,4 %) pour les IgM et 194/208 (93,3 %) pour les IgA contre la cible. En comparaison, le taux de détection des IgG était de 162/208 (77,9 %) dans les sept jours. Progressivement, les taux ont cessé d'augmenter dans les 14 jours pour les deux (marqueurs d'infection aiguë), tandis que les IgG

ont continué à augmenter après 21 jours. De manière considérable, la détection des IgM et des IgA permet d'identifier l'infection en cours et celle des IgA la réponse post-infection de l'organisme. Le taux de positivité des IgM a atteint 93,1 % (54/58) au cours du 5e jour après l'apparition des symptômes. Par conséquent, il est considéré comme une méthode de test compétente par rapport au test qPCR dont le taux de positivité est plus élevé . De même, la réponse trouvée pour le SRAS-CoV en 2003 pour les IgM s'est développée en 3 à 6 jours, et les IgG étaient détectables après huit jours d'apparition des symptômes . Cependant, les IgM constituent la première ligne de défense contre l'infection par rapport aux IgG .

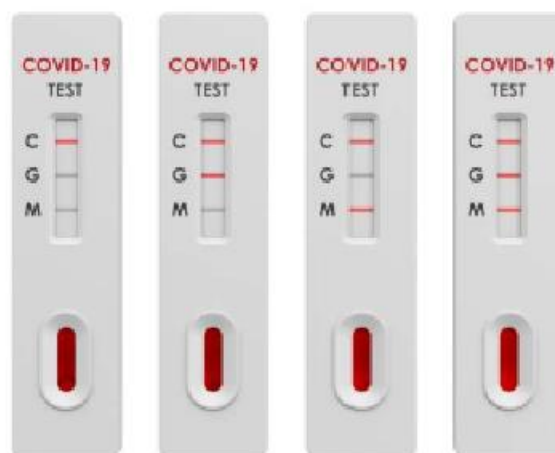


Figure 11: illustration schématique d'un test sérologique rapide de detection de covid19.

Tableau III: Résultat et interprétation du test rapide de detection de covid19.

Résultats	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

2.3-Biocapteurs :

Outre la RT-PCR et les tests sérologiques, le développement de nouveaux biocapteurs COVID-19 rapides, fiables et sensibles suscite un grand intérêt . Certains biocapteurs ont été développés pour réaliser la détection du SRAS-COV-2. Par exemple, certains basés sur des nucléoprotéines de surface qui se fixent au récepteur ACE-2 , des biocapteurs à nanoparticules d'or , des biocapteurs pour détecter les antigènes, des FET et des biocapteurs ROS (72).

Les biocapteurs sont des dispositifs analytiques qui se composent (i) d'un biorécepteur pour reconnaître l'analyte (biomolécules telles que l'ARN, l'ADN, les enzymes, les cellules et les aptamères), (ii) d'un transducteur pour transformer la bioréception en un signal détectable, et (iii) d'un écran pour lire le signal détecté (73).

Les biocapteurs basés sur la technologie FET sont très prometteurs pour le diagnostic du COVID-19 en raison de leurs avantages, à savoir une réponse rapide et ultra-sensible . La détection basée sur les niveaux de ROS est également prometteuse, car ces biocapteurs assurent une détection facile, rapide et rentable, avec une sensibilité élevée . Cependant, la production à grande échelle de ces biocapteurs (basés à la fois sur la technologie FET et sur les niveaux de ROS) et leur distribution dans les unités médicales constituent encore un inconvénient qui empêche leur utilisation actuelle. Le biocapteur électrochimique est une autre forme intéressante de biocapteur pour la détection très sensible du SARSCoV-2 au point de service (72).

Les biocapteurs présentent divers avantages, notamment une sensibilité et une spécificité élevées, de faibles coûts d'analyse, un temps d'exécution rapide, une faible limite de détection et la possibilité de construire de minuscules plates-formes pouvant être utilisées directement sur le lieu de soins, mais des recherches et des essais supplémentaires sont encore nécessaires .

2.4-Culture virale :(75)

La base principale du diagnostic par culture virale repose sur l'isolement du SRAS-CoV-2 sur des lignées cellulaires favorisant la croissance et la réplication du virus. Elle est nécessaire pour la confirmation des tests de vaccination. Le virus isolé à partir des spécimens

de patients suspects est cultivé sur des cellules primaires de singe et des lignées cellulaires, notamment Vero E6 et LLC-MK2. Il existe différentes lignées cellulaires dérivées des cellules Vero, comme la Vero E6, qui s'est révélée très sensible à la réplication virale du SRAS-Cov .

Le SARS-CoV2 était activé par le clivage protéolytique du TMPRSS2 dans des conditions in vitro et in vivo . Partageant les similitudes avec le SARS-CoV, **des études** (76) ont créé une lignée cellulaire Vero E6 exprimant le TMPRSS2 pour la culture du SARSCoV-2. Les résultats ont montré que l'utilisation de lignées cellulaires exprimant TMPRSS2 permettait une production de copies d'ARN viral plus de 100 fois supérieure à celle des cellules Vero E6 seules . Ces lignées cellulaires modifiées expriment constitutivement TMPRSS2, et ainsi leur expression d'ARNm est 10 fois supérieure à celle des tissus pulmonaires humains normaux, ce qui suggère l'importance de ces protéases dans la réplication virale précoce par des mécanismes protéolytiques . Le SARS-CoV-2 est également facilement cultivable et présente des mécanismes similaires lorsqu'il est cultivé sur ces lignées cellulaires .

VI-Diagnostic radiologique :

Le SRAS-CoV-2 est un membre de la famille des nCoronaviridae et provoque des infections systémiques et/ou des voies respiratoires, rarement un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou une défaillance **multi-viscérale** . Son entrée cellulaire est le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 qui est exprimé en partie sur les cellules alvéolaires de l'épithélium pulmonaire (77).

La radiographie du thorax (CXR : Chest X-ray) et tomodensitométrie (TDM) sont des examens radiologiques nécessaires à l'identification précoce du COVID-19. Les caractéristiques radiologiques de la pneumonie à COVID-19 sont similaires à celles de la grippe, du SRAS-CoV et du MERS-CoV (78–82).

1-Radiographie pulmonaire :

La radiographie du thorax des patients atteints de pneumonie COVID-19 peut révéler des opacités unilatérales, bilatérales, périphériques et parcellaires. **(Figure 12)** Au stade précoce de la pneumonie à COVID-19, La RT (La radiographie du thorax) ne peut pas être en

mesure de détecter des résultats anormaux, car La RT n'est pas sensible à l'opacité en verre dépoli (GGO).(83) Les cas graves de COVID-19 peuvent montrer une lésion consolidative multiple bilatérale sur la radiographie .

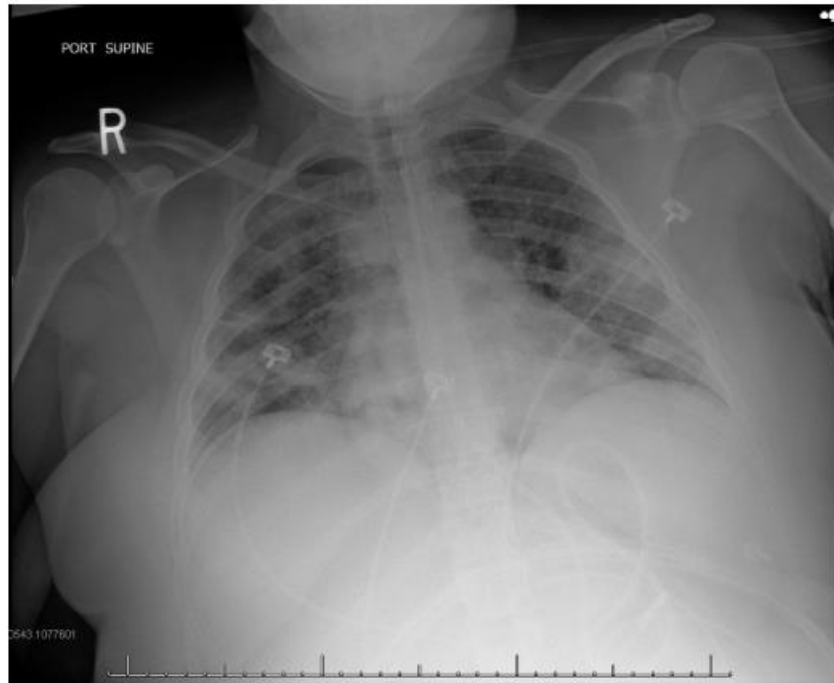


Figure 12: Radiographie pulmonaire d'un patient positif au COVID-19. Elle montre une prédominance bilatérale des opacités de l'espace aérien du champ pulmonaire moyen à inférieur (84).

2-Tomodensitométrie thoracique :

La manifestation tomodensitométrique de cette pneumonie virale n'est pas spécifique, mais elle présente des traits caractéristiques sur lesquels les radiologues expérimentés peuvent diagnostiquer la maladie. Les résultats sont similaires à ceux d'autres pneumonies virales mais la localisation des signes est plutôt typique (**voir Figure 13**). L'aspect le plus fréquent et le plus précoce est l'opacité en verre dépoli (GGO) qui, au début, peut être unifocale, mais habituellement multifocale, bilatérale et de distribution périphérique avec une prédominance postérieure, surtout dans les lobes inférieurs. Dans la zone de l'GGO, on observe fréquemment un élargissement des vaisseaux et une bronchectasie de traction(85).

Le scanner peut être positif dans la phase précoce, plusieurs jours après l'apparition du premier symptôme (0-4 jours). Au fil du temps, les résultats du scanner évoluent de manière caractéristique. Au stade progressif (5-8 jours), les zones affectées s'agrandissent généralement et parfois des lignes interlobulaires et intralobulaires épaissies apparaissent à l'intérieur du GGO. Ce schéma d'association est appelé pavage fou. Il n'est pas caractéristique des autres pneumonies virales ; il peut donc aider au diagnostic différentiel (86).

Le stade le plus avancé (9-13 jours) se situe aux alentours du 10e jour. La consolidation apparaît souvent en mélange avec ou après le GGO. Elle peut être considérée comme un signe précoce chez les patients âgés. L'état clinique le plus grave est le syndrome de détresse respiratoire aiguë, qui équivaut radiologiquement à une atteinte alvéolaire diffuse. Ensuite, dans la phase d'absorption, une pneumonie organisée apparaît, et des bandes fibreuses peuvent être vues avec un halo inversé et une légère distorsion architecturale (86). Ces anomalies disparaissent en un mois environ.

Il a été démontré qu'un scanner thoracique initial a un taux de détection plus élevé (environ 98 %) que celui de la réaction en chaîne de la transcriptase inverse (RT-PCR) (environ 70 %) chez les patients infectés. Cependant, des études ont démontré qu'environ 3 % des patients n'ont pas de RT-PCR primaire positive mais ont une tomographie thoracique positive; par conséquent, les deux tests sont recommandés pour les patients COVID-19. La tomographie thoracique constitue une méthode simple et urgente de détection de l'infection initiale par le COVID-19, avec une sensibilité élevée pour un diagnostic rapide et le suivi de l'évolution de la maladie chez les patients. Une attention particulière doit être accordée au rôle des radiologues dans la découverte de nouvelles maladies infectieuses (87) .

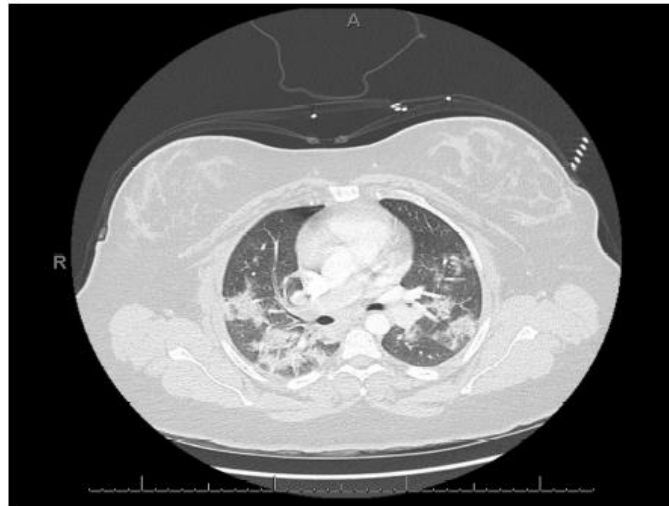


Figure 13: Tomographie thoracique d'un patient positif au COVID-19. Elle présente des opacités bilatérales, principalement périphériques, des opacités en verre dépoli cohérentes avec une pneumonie multilobaire (85).

VII-stratégies thérapeutiques :

Au début de la pandémie, la compréhension du COVID-19 et de sa prise en charge thérapeutique était limitée, d'où l'urgence d'atténuer cette nouvelle maladie virale par des thérapies expérimentales et la réorientation des médicaments. Depuis, grâce aux efforts intenses des chercheurs cliniques du monde entier, des progrès significatifs ont été réalisés, ce qui a permis non seulement de mieux comprendre le COVID-19 et sa gestion, mais aussi de développer de nouvelles thérapies et des vaccins à une vitesse sans précédent(37).

1-Thérapies pharmacologiques dans la prise en charge des adultes atteints de COVID-19 :

Actuellement, diverses options thérapeutiques sont disponibles, notamment des médicaments antiviraux (par exemple, molnupiravir, paxlovid, remdesivir), des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 (par exemple, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, bebtelovimab), des anti-inflammatoires (par exemple, dexaméthasone), des immunomodulateurs (par exemple, baricitinib, tocilizumab,) sont disponibles dans le cadre d'une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) délivrée par la FDA ou sont en cours d'évaluation pour la prise en charge du COVID-19.(88)

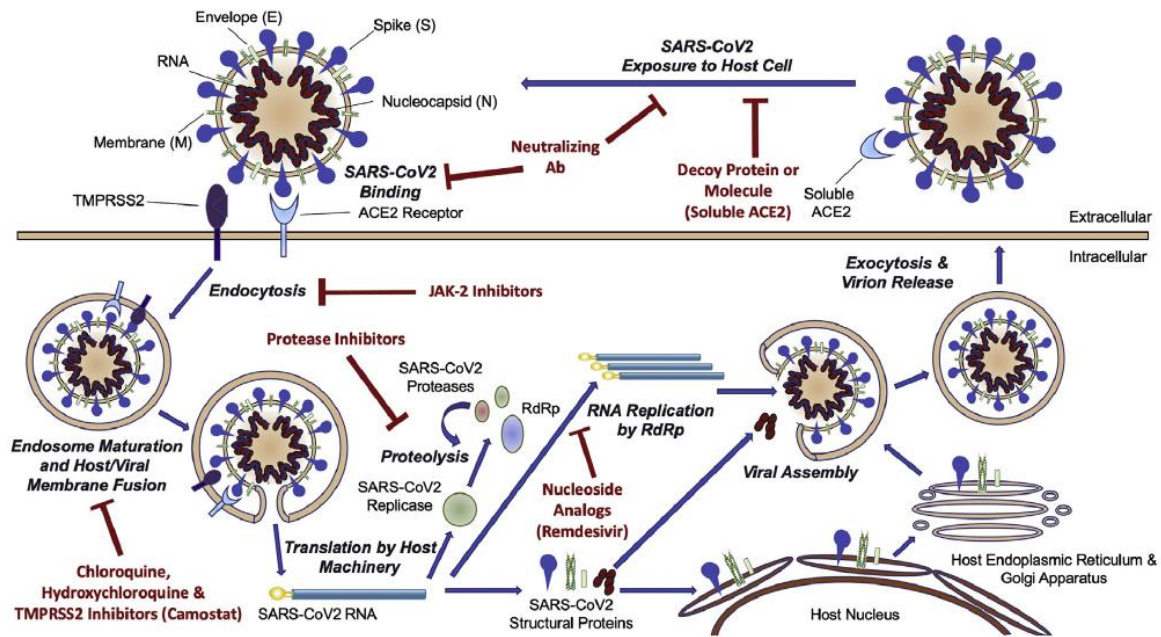


Figure 14: Cycle de vie du SARS-CoV-2 et cibles thérapeutiques.(89)

1.1-Thérapies antivirales :

Molnupiravir :

Le molnupiravir (nommé d'après le marteau du dieu nordique Thor, Mjölnir) est un agent antiviral oral à large spectre et à action directe agissant sur l'enzyme RdRp. Il a été initialement développé comme traitement antiviral possible de la grippe, des alphavirus, y compris les virus encéphaliques équins orientaux, occidentaux et vénézuéliens. D'après une méta-analyse des études de phase 1 à 3 disponibles, le molnupiravir a démontré une réduction significative des hospitalisations et des décès dans les cas de maladie COVID-19 légère. Les résultats d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo ont indiqué qu'un traitement précoce par le molnupiravir réduisait le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes à risque non vaccinés atteints de Covid-19 légère à modérée, confirmée en laboratoire. Les résultats d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo ont montré qu'un traitement précoce par molnupiravir réduisait le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes à risque non vaccinés présentant un COVID-19 léger à modéré, confirmé en laboratoire. (37)

Le Paxlovid :

Le Paxlovid (ritonavir en association avec le nirmatrelvir) est un comprimé oral associant deux agents antiviraux qui, selon une analyse intermédiaire des données de la phase 2-3 (rapportée par communiqué de presse) incluant 1219 patients, a permis de constater que le risque d'admission à l'hôpital ou de mortalité toutes causes confondues lié au COVID-19 était 89 % plus faible dans le groupe paxlovid que dans le groupe placebo lorsque le traitement était commencé dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes. Le 22 décembre 2021, la FDA a émis une EUA autorisant l'utilisation de Paxlovid pour les patients atteints de COVID-19 léger à modéré.(37)

Le remdesivir :

Le remdesivir est un nouvel analogue nucléotidique qui s'incorpore aux chaînes d'ARN virales naissantes et provoque une terminaison prématurée inhibant la réplication virale.(23)

Le remdesivir est un agent antiviral à large spectre qui a déjà démontré une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 in vitro. Sur la base des résultats de trois essais cliniques randomisés et contrôlés qui ont montré que le remdesivir était supérieur au placebo pour réduire le temps de rétablissement chez les adultes hospitalisés pour un COVID-19 léger à sévère, La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation clinique du remdesivir chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kilogrammes ou plus) pour traiter les patients hospitalisés atteints du COVID-19. Cependant, les résultats de l'essai SOLIDARITY de l'OMS, mené dans 405 hôpitaux répartis dans 40 pays et impliquant 11 330 patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui ont été randomisés pour recevoir du remdesivir (2750) ou aucun médicament (4088), ont montré que le remdesivir avait peu ou pas d'effet sur la mortalité globale, l'initiation de la ventilation mécanique et la durée du séjour à l'hôpital. [Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo récemment publié a rapporté un risque d'hospitalisation ou de décès inférieur de 87 % à celui du placebo lorsque des patients à risque non hospitalisés atteints de COVID-19 étaient traités par un traitement de trois jours de remdesivir.(37)

Lopinavir/ritonavir :

Le lopinavir/ritonavir est une association d'inhibiteurs de protéase approuvée par la FDA pour le traitement du VIH et a été proposé comme thérapie antivirale contre le COVID-19 au début de la pandémie. Les données d'un essai de contrôle randomisé qui a rapporté qu'aucun bénéfice n'a été observé avec le traitement par lopinavir-ritonavir par rapport aux soins standards chez les patients hospitalisés avec un COVID-19 sévère. Le lopinavir/ritonavir n'est actuellement pas indiqué pour le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés et non hospitalisés.(37)

Chloroquine/Hydroxychloroquine :

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des médicaments antipaludéens largement utilisés. L'hydroxychloroquine est un analogue de la chloroquine qui présente moins d'interactions médicamenteuses et un meilleur profil de sécurité. Ces deux inhibent la croissance du SRAS-CoV-2 in vitro et diminuent la réplication virale en fonction de la concentration.(23)

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été proposées comme traitements antiviraux du COVID-19 initialement pendant la pandémie. Cependant, les données d'essais contrôlés randomisés évaluant l'utilisation de l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine chez des patients hospitalisés n'ont pas amélioré l'état clinique ou la mortalité globale par rapport au placebo . Les données d'essais contrôlés randomisés sur l'hydroxychloroquine utilisée comme prophylaxie post-exposition n'ont pas permis de prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 ou la maladie symptomatique du COVID-19. L'hydroxychloroquine et la chloroquine ne sont actuellement pas indiquées pour le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés et non hospitalisés .(37)

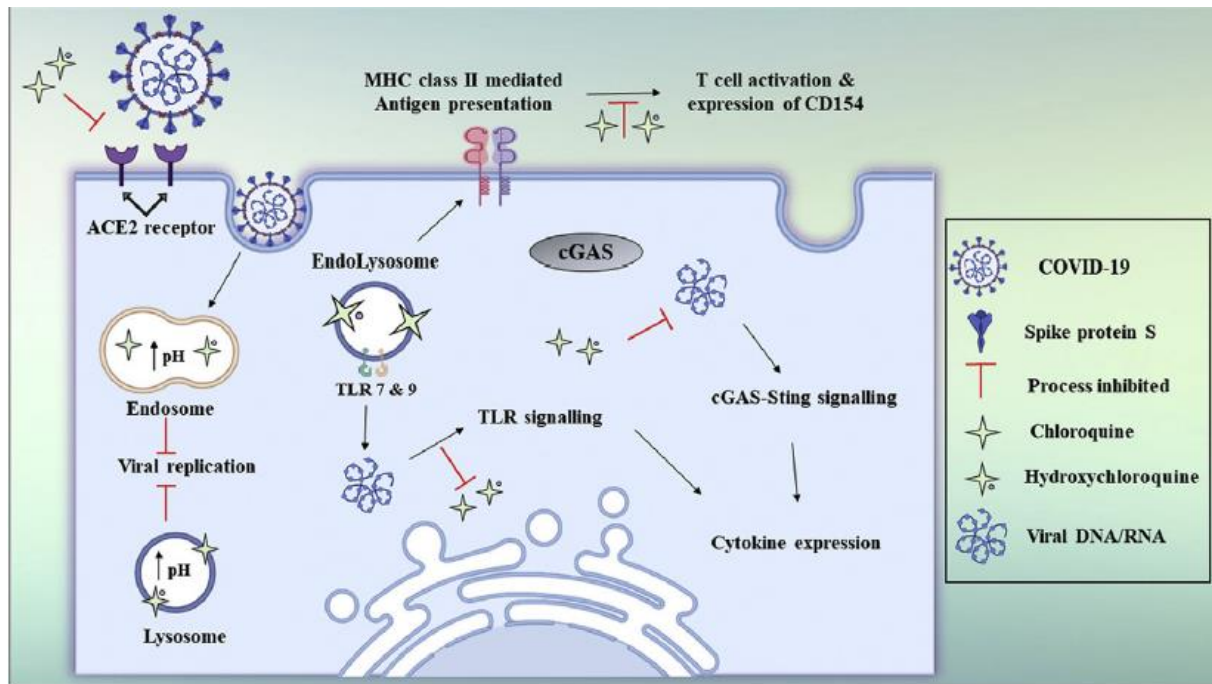


Figure 15: Mécanismes antiviraux de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.(89)

L'ivermectine :

L'ivermectine est un médicament antiparasitaire approuvé par la FDA et utilisé dans le monde entier dans le traitement du COVID-19 sur la base d'une étude in vitro qui a montré une inhibition de la réplication du SRAS-CoV-2. [106] Un essai de contrôle randomisé, en double aveugle, mené dans un seul centre auprès de 476 patients adultes souffrant d'une maladie légère liée au COVID-19 et répartis au hasard pour recevoir de l'ivermectine à raison de 300 mcg/kg de poids corporel pendant cinq jours ou un placebo n'a pas permis d'obtenir une amélioration significative ou une résolution des symptômes.(37)

Une étude récente évaluant l'effet du remdesivir, du nirmatrelvir et du molnupiravir a rapporté que ces trois antiviraux pourraient avoir une valeur thérapeutique contre les sous-variants Omicron BA.2.12.1, BA.4 et BA.5.(90)

1.2-Thérapie antibactérienne :

La Société américaine des maladies infectieuses (IDSA) recommande des antibiotiques en plus du traitement antiviral pour les patients atteints de pneumonie virale sévère (pneumonie généralisée, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), y compris ceux atteints de COVID-19.

Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique macrolide qui a été largement utilisé chez les patients atteints de troubles inflammatoires pulmonaires chroniques et/ou de pneumonie communautaire pour son effet anti-inflammatoire (91). Cependant, il existe peu de données suggérant l'effet bénéfique de l'azithromycine en association avec la chloroquine/hydroxychloroquine dans le traitement du SDRA chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2.

Un essai clinique ouvert non randomisé réalisé en Chine auprès de 36 patients a montré un effet synergique associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine dans le traitement de l'infection par le SARSCoV-2 en réduisant la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons provenant des voies respiratoires supérieures(92).Toutefois, cette étude ne s'est pas prononcée sur le bénéfice clinique de cette association. Une autre petite étude d'observation menée en Chine a montré que l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine pour le traitement du SRAS-CoV-2 chez les patients hospitalisés ne présentait aucun avantage clinique et aucun signe de clairance rapide de l'ARN viral (93) . L'hydroxychloroquine et l'azithromycine peuvent toutes deux entraîner un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc), ce qui peut conduire à des arythmies mortelles. Par conséquent, elles doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant un QTc prolongé et ceux présentant certaines conditions médicales telles que des maladies hépatiques ou rénales.(23)

1.3-Produit anticorps neutralisant Anti-SARS-CoV-2 :(37)

Les personnes qui se remettent du COVID-19 développent des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2, et la durée de cette immunité n'est pas claire. Néanmoins, leur rôle en tant qu'agents thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 fait l'objet de nombreux essais cliniques.

Plasma convalescent :

Le traitement par plasma convalescent a été évalué pendant les épidémies de SRAS, de MERS et d'Ebola, mais il n'y a pas eu d'essais contrôlés randomisés pour étayer son efficacité réelle. La FDA a approuvé le traitement par plasma convalescent dans le cadre d'un EUA pour les patients atteints de COVID-19 grave menaçant le pronostic vital. Bien qu'il semble prometteur, les données de multiples études évaluant l'utilisation du plasma convalescent dans les cas de COVID-19 menaçant le pronostic vital ont donné des résultats mitigés. Une étude rétrospective basée sur un registre national américain a rapporté que parmi les patients hospitalisés avec un COVID-19, non sous ventilation mécanique, il y avait un risque de décès plus faible chez les patients ayant reçu une transfusion de plasma convalescent avec des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 plus élevés que chez les patients ayant reçu une transfusion de plasma convalescent avec des niveaux d'anticorps faibles. Les données de trois petits essais contrôlés randomisés n'ont montré aucune différence significative en termes d'amélioration clinique ou de mortalité globale chez les patients traités avec du plasma de convalescence par rapport au traitement standard , Une analyse in vitro du plasma de convalescence obtenu de personnes précédemment infectées par les souches ancestrales de SRAS-CoV-2 a montré une neutralisation significativement réduite contre la variante B.1 du SRAS-CoV-2 .351/501Y.V2. Une autre étude in vitro a rapporté que le variant B.1.351 présentait une résistance nettement plus importante à la neutralisation par le plasma de convalescence obtenu à partir de personnes précédemment infectées par les souches ancestrales de SRAS-CoV-2 que le variant B.1.1.7, qui n'était pas plus résistant à la neutralisation.(37)

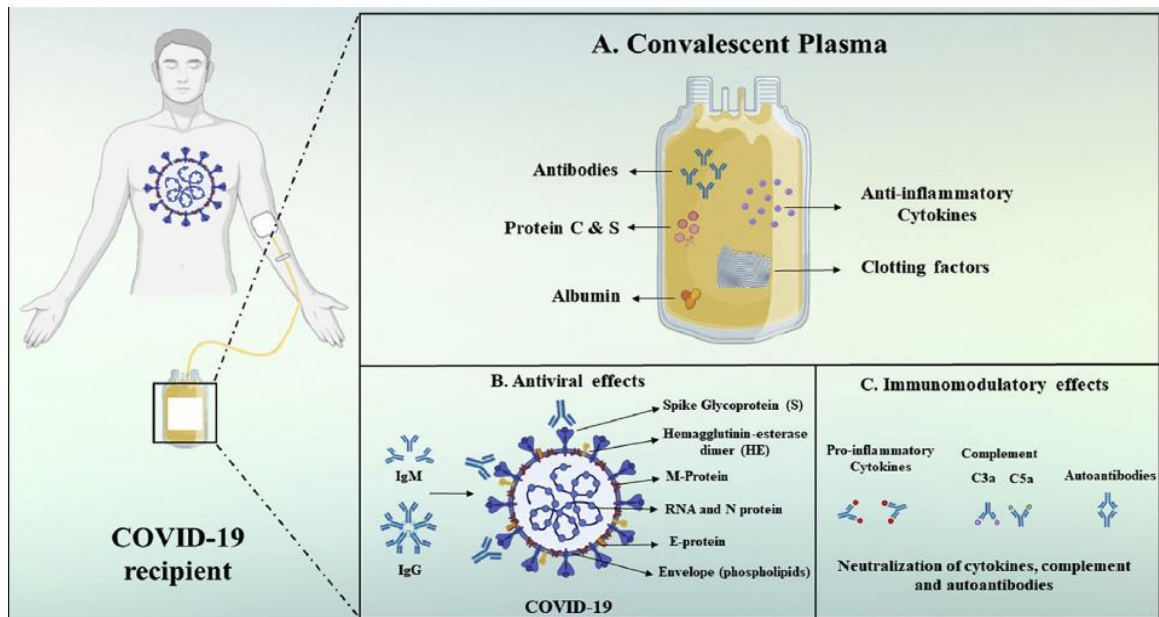


Figure 16: Les composants du plasma convalescent et ses mécanismes d'action.(89)

REGN-COV2 (Casirivimab et Imdevimab) :

REGN-COV2 est un cocktail d'anticorps contenant deux anticorps IgG1 non concurrents (casirivimab et imdevimab) qui ciblent la RBD sur la protéine de pointe du SRAS-CoV-2. Il a été démontré que ce cocktail diminuait la charge virale in vivo, prévenant ainsi les séquelles pathologiques induites par le virus lorsqu'il est administré à titre prophylactique ou thérapeutique chez des primates non humains. Les résultats d'une analyse intermédiaire portant sur 275 patients d'un essai en double aveugle en cours impliquant des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 et randomisés pour recevoir un placebo, 2,4 g de REGN-COV2 (casirivimab 1 200 mg et imdevimab 1 200 mg) ou 8 g de REGN-COV2 (casirivimab 2 400 mg et imdevimab 2 400 mg) ont indiqué que le cocktail d'anticorps REGN-COV2 réduisait la charge virale par rapport au placebo. Cette analyse intermédiaire a également établi le profil de sécurité de ce cocktail d'anticorps, similaire à celui du groupe placebo. Les données préliminaires d'un essai de phase 3 de REGN-COV2 (casirivimab/imdevimab) ont révélé une réduction de 70 % des hospitalisations ou des décès chez les patients non hospitalisés atteints de COVID-19. On dispose de données in vitro concernant l'effet de REGN-COV2 sur les deux nouveaux variants préoccupants du SRAS-CoV-2 (variants B.1.1.7 et B.1.351) qui révèlent une activité conservée. Une récente étude préimprimée de Wilhelm et al. a rapporté que le variant Omicron du SRAS-CoV-2 était résistant au casirivimab et à l'imdevimab dans leur étude in-vitro.(37)

1.4-Agents immunomodulateurs :

Corticostéroïdes :Le COVID-19 sévère est associé à des lésions pulmonaires liées à l'inflammation, entraînées par la libération de cytokines et caractérisées par une élévation des marqueurs inflammatoires.

L'utilisation de glucocorticoïdes a fait l'objet d'une grande controverse dont la raison est de réduire l'inflammation pulmonaire telle qu'elle est observée dans le SDRA. Cependant, cela s'accompagne d'effets indésirables tels que l'inhibition de la réponse immunitaire et donc l'augmentation du risque d'infections secondaires ainsi que le retardement de la clairance virale .

Au début de la pandémie, l'efficacité des glucocorticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 n'était pas bien décrite. L'essai RECOVERY (Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy), qui incluait des patients hospitalisés présentant un SRAS-CoV-2 cliniquement suspecté ou confirmé en laboratoire, et qui ont été répartis de manière aléatoire entre la dexaméthasone (n=2104) et les soins habituels (n=4321), a montré que l'utilisation de la dexaméthasone entraînait une baisse de la mortalité à 28 jours chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou sous oxygène, mais pas chez ceux qui ne recevaient aucune assistance respiratoire. D'après les résultats de cet essai historique, la dexaméthasone est actuellement considérée comme la norme de soins, seule ou en association avec le remdesivir, selon la gravité de la maladie, chez les patients hospitalisés qui ont besoin d'oxygène supplémentaire ou d'une ventilation mécanique invasive ou non.(37)

Interféron- β -1a (IFN- β -1a) : Les interférons sont des cytokines essentielles au montage d'une réponse immunitaire à une infection virale, et le SRAS-CoV-2 en supprime la libération in vitro. Cependant, les expériences antérieures avec l'IFN- β -1a dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) n'ont pas été bénéfiques. [Les résultats d'un petit essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, ont montré que l'utilisation de l'IFN- β -1a inhalé présentait de plus grandes chances d'amélioration clinique et de récupération par rapport au placebo. Un autre petit essai clinique randomisé a montré que la réponse clinique utilisant l'IFN- β -1a inhalé n'était pas significativement différente du groupe témoin. Les auteurs ont indiqué que lorsqu'il était utilisé tôt, cet agent permettait de réduire la durée

d'hospitalisation et le taux de mortalité à 28 jours. Cependant, quatre patients décédés dans le groupe de traitement avant la fin de la thérapie ont été exclus, ce qui rend l'interprétation de ces résultats difficile . Actuellement, il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité de l'interféron β -1a sur les quatre VOC du SRAS-CoV-2 Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma(P1) et Delta (B.1.617.2). Compte tenu de l'insuffisance et du faible nombre de données concernant l'utilisation de cet agent et du potentiel relatif de toxicité, ce traitement n'est pas recommandé pour traiter l'infection par le COVID-19.(37)

Antagonistes de l'interleukine (IL)-1 : L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 qui est approuvé par la FDA pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Son utilisation hors AMM dans le COVID-19 sévère a été évaluée dans un petit essai d'étude cas-témoins basé sur le raisonnement selon lequel le COVID-19 sévère est entraîné par la production de cytokines, notamment l'interleukine (IL)-1 β . Cet essai a révélé que sur les 52 patients qui ont reçu l'anakinra et les 44 patients qui ont reçu les soins standard, l'anakinra a réduit la nécessité d'une ventilation mécanique invasive et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 sévère. Il n'existe pas de données concernant l'efficacité des antagonistes des récepteurs de l'interleukine-1 sur les trois nouvelles variantes du SRAS-CoV-2 (B.1.1.7 ; B.1.351, et P.1). Compte tenu des données insuffisantes concernant ce traitement basé uniquement sur des séries de cas, il n'est pas recommandé actuellement de traiter l'infection par le COVID-19.(37)

Anticorps monoclonal anti-récepteur IL-6 : L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire qui est considérée comme le principal moteur de l'état hyperinflammatoire associé au COVID-19.

Cibler cette cytokine avec un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 pourrait ralentir le processus d'inflammation, d'après les rapports de cas qui ont montré des résultats favorables chez les patients atteints de COVID-19 sévère. La FDA a approuvé trois types différents d'inhibiteurs du récepteur de l'IL-6 pour diverses conditions rhumatologiques (Tocilizumab, Sarilumab) et une maladie rare appelée syndrome de Castleman (Siltuximab).(37)

Tocilizumab :

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal antirécepteur alpha de l'interleukine-6 qui a été indiqué pour diverses maladies rhumatologiques. Les données concernant l'utilisation de cet agent sont mitigées. Un essai de contrôle randomisé portant sur 438 patients hospitalisés pour une pneumonie COVID-19 sévère, parmi lesquels 294 ont été randomisés pour recevoir du tocilizumab et 144 pour recevoir un placebo, a montré que le tocilizumab ne s'est pas traduit par une amélioration significative de l'état clinique ou une diminution de la mortalité à 28 jours par rapport au placebo. [Les résultats d'un autre essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur des patients atteints de COVID-19 sévère confirmé, parmi lesquels 243 patients ont été randomisés pour recevoir du tocilizumab ou un placebo, ont montré que l'utilisation du tocilizumab n'était pas efficace pour prévenir l'intubation ou le taux de mortalité. Les essais REMAP-CAP et RECOVERY (non encore publiés), deux grands essais randomisés contrôlés, ont montré un bénéfice en termes de mortalité chez les patients présentant une décompensation respiratoire rapide.(37)

Inhibiteurs de la kinase Janus (JAK) : Baricitinib /Ruxolitinib/Tofacitinib .

1.5-Traitement adjuvant :

Des traitements adjuvants sont utilisés chez les patients atteints de COVID-19, et certains essais cliniques sont en cours pour identifier les effets de ces agents . Il a été observé que les patients atteints de COVID-19 étaient associés à un état prothrombotique et présentaient une incidence plus élevée de thromboembolie veineuse]. Une étude française prospective et multicentrique menée auprès de patients des unités de soins intensifs (n = 150) a démontré que 16,7 % des patients souffrant d'un SDRA secondaire au COVID-19 ont développé des complications thrombotiques potentiellement mortelles malgré une anticoagulation prophylactique . Une autre étude menée aux Pays-Bas a révélé une incidence de 31 % de complications thrombotiques chez les patients en soins intensifs gravement malades (n = 184) .Par conséquent, les patients atteints de COVID-19 admis dans une unité de soins intensifs devraient recevoir une prophylaxie pharmacologique de la thrombose(27) . En outre la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) recommande la mesure des d-dimères, du TP et de la numération plaquettaire pour tous les patients atteints d'une infection à COVID-19 afin d'aider à la stratification du risque.

Les suppléments vitaminiques et minéraux sont généralement utilisés pour traiter les infections virales respiratoires. Plusieurs études ont examiné l'efficacité des suppléments de vitamines et de minéraux pour le traitement et la prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2. De fortes doses de vitamine C (également connue sous le nom d'acide ascorbique, possède des propriétés antioxydantes et joue un rôle important dans la réduction de la réponse inflammatoire.) sont recommandées pour le traitement de la septicémie et du SDRA chez les patients atteints de COVID-19 grave. Plusieurs études récentes ont examiné l'impact de la vitamine D sur la COVID-19. Une étude portant sur 489 personnes a révélé que les personnes ayant un statut déficient en vitamine D étaient 1,77 fois plus susceptibles d'être infectées par le virus que les personnes ayant un statut normal en vitamine D . Malgré le manque de preuves quant à savoir si un traitement à la vitamine D peut diminuer l'incidence du COVID-19, l'utilisation d'un traitement à la vitamine D est préconisée en raison de son faible risque et de son faible coût . Certains essais cliniques sont en cours sur la supplémentation en zinc, seul ou en association avec l'hydroxychloroquine, pour la prévention et le traitement de la COVID-19 . Une étude rétrospective menée dans un seul établissement aux Etats-Unis a montré "l'absence d'association causale entre le zinc et la survie des patients hospitalisés atteints de COVID-19" .(27)

2-La PEC du COVID-19 en fonction de la gravité de la maladie :(37)

2.1-Infection asymptomatique ou pré-symptomatique :

Il faut conseiller aux personnes dont le test de dépistage du SRAS-CoV-2 est positif et qui ne présentent pas de symptômes cliniques compatibles avec le COVID-19 de s'isoler et de surveiller leurs symptômes cliniques.

2.2-Maladie légère :

-Selon les lignes directrices du NIH, les personnes atteintes d'une maladie légère peuvent être prises en charge dans le cadre ambulatoire avec des soins de soutien et un isolement.

-Les évaluations de laboratoire et radiographiques ne sont généralement pas indiquées.

-Les patients âgés et ceux qui présentent des affections préexistantes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à la guérison clinique.

-Les anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2 tels que REGN-COV2 ([casirivimab et imdevimab](#)) ou [bamlanivimab/etesevimab](#) ou [sotrovimab](#) peuvent être envisagés pour les patients ambulatoires qui présentent un risque de progression de la maladie, avec un seuil bas pour envisager une hospitalisation pour une surveillance plus étroite.

-L'Institut national de la santé (NIH) Covid-19 recommande de ne pas administrer de [dexaméthasone](#) en cas de maladie légère.

2.3-Maladie modérée :

-Les patients atteints d'une maladie COVID-19 modérée doivent être hospitalisés pour une surveillance étroite.

-Les cliniciens et le personnel de santé doivent porter un équipement de protection individuelle ([EPI](#)) approprié lorsqu'ils interagissent avec le patient ou s'en occupent.

-Tous les patients hospitalisés doivent recevoir des soins de soutien avec une réanimation par des liquides isotoniques en cas de déplétion volumique, et une oxygénothérapie doit être initiée si la SpO2 insuffisante et être maintenue à 96% au maximum.(94)

-Une thérapie antibactérienne empirique ne doit être commencée que si l'on suspecte une infection bactérienne et doit être interrompue le plus tôt possible si elle n'est pas indiquée.

-Les patients atteints de COVID-19 sont à risque de développer des événements veineux et thromboemboliques et doivent être maintenus sous prophylaxie thromboembolique avec une anticoagulation appropriée.

-Le [remdesivir et la dexaméthasone](#) peuvent être envisagés pour les patients hospitalisés qui ont besoin d'oxygène supplémentaire.

-L'Institut national de la santé (NIH) Covid-19 recommande l'utilisation du remdesivir seul ou [de la dexaméthasone plus remdesivir](#) ou [de la dexaméthasone seule](#) si le traitement combiné (remdesivir et dexaméthasone) n'est pas disponible chez les patients hospitalisés qui

ont besoin d'oxygène supplémentaire mais qui ne reçoivent pas de **canule nasale à haut débit(OTHD)** ou de **la ventilation à pression positive non invasive(VPPNV)** ou de **ventilation mécanique invasive(VMI)** ou **d'oxygénation par membrane extracorporelle(OMEC)** .

2.4-Maladie grave/critique :

-Les patients souffrant d'une maladie COVID-19 grave/critique doivent être hospitalisés.

-Étant donné que les patients atteints de COVID-19 sévère présentent un risque accru de maladie critique prolongée et de décès, des discussions concernant les objectifs de soins, l'examen des directives avancées et l'identification des décideurs médicaux de substitution doivent être menées.

-Tous les patients doivent être maintenus sous anticoagulation prophylactique, étant donné que le COVID-19 est associé à un état prothrombotique.

-Les cliniciens et les autres membres du personnel de santé doivent porter un **EPI** approprié comprenant des blouses, des gants, des masques N95 et des lunettes de protection lorsqu'ils effectuent des procédures générant des aérosols sur des patients atteints de COVID-19 dans l'unité de soins intensifs, telles que l'intubation endotrachéale, la bronchoscopie, la trachéotomie, la ventilation manuelle avant l'intubation, la mise en pronation physique du patient ou la fourniture de soins critiques au patient tels que la nébulisation, l'aspiration des voies aériennes supérieures, le débranchement du patient du ventilateur et la ventilation à pression positive non invasive qui peuvent potentiellement conduire à la génération d'aérosols.(94)

Un traitement de substitution rénale doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale, lorsque cela est indiqué.

L' **OTHD** ou **VPPNV** peuvent être envisagés chez les patients qui ne nécessitent pas d'intubation.

Le fait que les patients éveillés se mettent en position d'autoclavage tout en recevant l'**OTHD** peut améliorer l'oxygénation si l'intubation endotrachéale n'est pas indiquée. Cependant, l'efficacité de cette manœuvre sur des patients éveillés n'est pas claire et des données supplémentaires issues d'essais cliniques sont nécessaires.

L'Institut national de la santé (NIH) Covid-19 recommande fortement l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients hospitalisés qui ont besoin d'oxygène par ventilation non invasive ou invasive. Un traitement associant la dexaméthasone et le baricitinib ou le tocilizumab en association avec la dexaméthasone seule est recommandé chez les patients hospitalisés sous OTHD ou VPPNV présentant des signes de progression de la maladie.

L'insuffisance respiratoire imminente doit être reconnue le plus tôt possible et l'intubation endotrachéale avec VMI doit être initiée comme décrit précédemment.

Il faut commencer à administrer des vasopresseurs pour maintenir la pression artérielle moyenne (PAM) entre 60 mmHg et 65 mmHg. La norépinéphrine est le vasopresseur initial préféré.

Un traitement antibactérien empirique doit être envisagé si l'on craint une infection bactérienne secondaire. L'utilisation d'antibiotiques doit être réévaluée quotidiennement pour une désescalade, et la durée du traitement doit être évaluée pour être appropriée en fonction du diagnostic.

La prise en charge des patients COVID-19 atteints de SDRA doit être similaire à la prise en charge classique des SDRA d'autres causes, y compris le positionnement en décubitus ventral conformément aux directives de la Surviving Sepsis Campaign pour la prise en charge des COVID-19.(94)

L' OMEC doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire réfractaire, comme décrit précédemment.

3-Protocole National Thérapeutique : Janvier 2022 (voir Figure17)

			J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	
EN AMBULATOIRE & EN MEDECINE DE VILLE : PATIENT STABLE NE NECESSITANT PAS D'OXYGENE ET EN DEHORS DE TOUTES COMPLICATIONS																								
TRAITEMENT INITIAL	Traitement de base	HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2	ECG et bilan biologique non indispensables																					
		AZITHROMYCINE 500 mg																						
		AZITHROMYCINE 250 mg																						
		ZINC 45 mg																						
	Si facteur de risque de gravité	MOLNUPIRAVIR 800mg x 2	C.f Fiche technique pour les indications et les précautions																					
Traitement adjuvant	VITAMINE C 1000 mg x 2																							
	VITAMINE D 100.000 UI																							
Si alitement, IMC > 30 kg/m2, Cancer actif ou antécédents de MTEV*	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	HBPM** (i.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg/j en sous cutané)																						
SUIVI MEDICAL			Par le médecin traitant ou par suivi téléphonique via la cellule de veille COVID																					
EN MILIEU HOSPITALIER : SPO2 < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE																								
TRAITEMENT DE LA PHASE INFLAMMATOIRE	OXYGÈNE (L/min) si SpO ₂ < 92%		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 > 10 Lunettes d'O ₂ Masque à haute concentration O ₂ à haut débit – VNI – Ventilation mécanique																					
	CORTICOIDES (Si besoin en O ₂ et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie)		Durée de traitement 5 à 10 jours										Dexaméthasone 6mg/jour ou Méthylprednisolone 20 mg x 2/jour ou Prednisone 40 mg/jour ou Hydrocortisone 150 mg/jour											
	ANTIBIOTIQUES (Surinfection bactérienne)		Persistance de la fièvre, crachats purulents, PNN et Procalcitonine élevés ou absence d'amélioration clinique Amoxicilline - Acide Clavulanique ou Fluoroquinolone anti-pneumococcique (Lévofloxacine)																					
	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		Systématique en hospitalisation (HBPM** ou HNF si ClCr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie pendant 30 jours sauf contre-indication																					
	ANTICOAGULANTS (Dose curative)		Si D-Dimères > 3000 ng/mL, Fibrinogène > 8 g/L, ECMO, CRP > 150 mg/L, Cancer actif ou Antécédents de MTEV																					
	ANTI INTERLEUKINES (Orage cytokinique)		TOCILUZIMAB (perfusion intraveineuse lente / 400 mg (adulte) / 1 seule fois) OU ANAKINRA (100 mg en sous cutané / 1 fois par jour pendant 07 jours)																					

MTEV* : maladie thrombo-embolique veineuse. HBPM** : Héparine à bas poids moléculaire.

Figure 17: Protocole thérapeutique au maroc. (95)

B/Généralités sur les vaccins et Vaccination :

I-Vaccination :

1-définition :

➤ la vaccination = c'est l'introduction artificielle dans le corps ,par différentes voies (injection , absorption ...),d'antigènes sous forme d'un vaccin ,en vue d'induire une réponse immunitaire .

➤ La vaccination a un double objectif : protéger l'individu contre les maladies cibles des vaccinations, et la communauté contre les risques d'épidémies(96). Dès que la couverture vaccinale, pour une maladie donnée, dans une population donnée, atteint 85 à 90 %, la fraction de population susceptible à l'infection n'est plus suffisante pour que la maladie puisse se maintenir dans cette population(97). Dans les pays développés, l'effet des vaccins est spectaculaire. La plupart ont ainsi réussi à éliminer la diphtérie, la poliomyélite, le tétanos néonatal.

➤ Cependant, il existe encore des obstacles à la vaccination. Certains sont le fait de la population concernée : crainte injustifiée des effets secondaires, contre-indications abusives. d'autres sont le fait de la politique de santé : absence de système de surveillance des maladies prévention vaccinale (oreillons par exemple), absence de centralisation des données de surveillance quand elles existent, différences de politique vaccinale d'un pays à l'autre. Dans les pays en voie de développement, les obstacles sont d'ordre technique : coût des vaccins, organisation des campagnes de vaccination, accès difficile des populations aux centres de soins(98).

2- Une brève histoire de la vaccination :

Déjà dans le monde antique, il était de notoriété publique qu'un individu était rarement infecté deux fois par la même maladie. Cette observation a conduit à la pratique de l'inoculation qui a été documentée en Chine plus de 1000 ans avant les remarquables études de Jenner (99).

Même le terme "immunité" était utilisé en référence à la peste au [XIV^e siècle](#). Les progrès des sciences naturelles et le développement de techniques expérimentales au cours du [XVIII^e siècle](#) ont conduit à l'utilisation systématique de l'inoculation pour lutter contre la variole, l'une des menaces les plus graves de l'époque. Au début du [XVIII^e siècle](#), la variolisation, c'est-à-dire la transmission de petits volumes de liquide, vraisemblablement sublétaux, provenant des pustules de la variole, a été introduite en Angleterre par Lady Mary Wortley Montagu.

Par la suite, la variolisation est devenue rapidement populaire parmi les médecins d'Europe. Cependant, la variolisation n'était pas sans risques. En moyenne, 2 à 3 % des variolés mouraient de la maladie, mais la mortalité associée à la variolisation était dix fois inférieure à celle associée à la variole naturelle.

Les concepts modernes de vaccination remontent à 1796, lorsque Edward Jenner, sur la base d'une observation empirique, a utilisé le liquide des pustules de la variole de la vache pour induire une immunité protectrice chez l'homme. Aujourd'hui, l'utilisation du cowpox comme vaccin est considérée comme le point de départ des concepts modernes de vaccination .

En 1796, Jenner a délibérément inoculé à des personnes de petites doses de variole de vache (vaccine) provenant de pustules et a démontré avec succès qu'il était possible de se protéger contre la variole. Jenner a appelé cette mesure préventive "vaccination" et, au cours des décennies suivantes, l'inoculation contre la variole au moyen de la vaccine est devenue largement acceptée en Europe.

Jusqu'à la fin du XIXe siècle, on croyait que les maladies étaient causées par des microbes invisibles "générés spontanément" en réponse au "mauvais air" et à d'autres facteurs environnementaux, et on pensait qu'un déséquilibre de l'organisme était à l'origine de ce qui était en fait des maladies infectieuses. Les progrès réalisés en microbiologie et en virologie depuis la fin du XIXe siècle ont permis d'élucider le concept moderne de maladies transmissibles. Pasteur et Koch ont établi que les micro-organismes étaient la véritable cause des maladies infectieuses. Ces découvertes ont donné naissance à la science de l'immunologie. D'autres progrès en vaccinologie ont été réalisés grâce à une meilleure compréhension de l'étiologie des maladies infectieuses et des interactions hôte-pathogène. Pasteur a remis en question la théorie de la génération spontanée des microbes, tandis que Koch a démontré que les agents infectieux transmettent les maladies. Koch a défini quatre postulats qui établissent qu'un agent individuel est la cause d'une maladie. En outre, à la fin des années 1870, Pasteur a mis au point la première procédure d'atténuation des agents pathogènes. L'approche de Pasteur fournissait des micro-organismes moins pathogènes mais toujours immunogènes. En utilisant des animaux comme milieu de propagation vivant, Pasteur et son équipe ont pu produire des virus de la rage atténués de différentes forces, dont le plus faible pouvait être utilisé pour préparer un vaccin. En 1885, le premier individu humain a été vacciné avec un vaccin vivant atténué contre la rage. Toutefois, en raison des limites techniques de la production de vaccins à cette époque, des cas mortels de rage sont survenus chez les personnes vaccinées.

À la fin du XIXe siècle, bon nombre des aspects fondamentaux de la vaccinologie ont été établis grâce aux travaux pionniers de Pasteur et de Koch. L'avancée la plus importante a probablement été la découverte que l'administration d'agents pathogènes, atténués ou tués, conférait une protection contre la maladie causée par l'agent pathogène non traité. Les

premiers vaccins inactivés, mis au point dans les années 1890, étaient dirigés contre les bacilles de la typhoïde et du choléra (100). D'autres vaccins consistant en des agents pathogènes entiers tués, produits, d'autres vaccins constitués d'agents pathogènes entiers tués, produits au début du vingtième siècle, étaient dirigés contre la coqueluche (101), la grippe (102) et le typhus. Ils ont été suivis par des vaccins inactivés contre la polio (VPI)(103), la rage, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tiques (104) et l'hépatite A (105).

Bien que les vaccins inactivés présentent un risque plus faible de maladie associée au vaccin que les vaccins vivants, leur efficacité peut être réduite par les mêmes facteurs, à savoir les anticorps circulants (anticorps maternels) ou une infection concomitante. De plus, de multiples doses de vaccins inactivés sont généralement nécessaires pour stimuler suffisamment le système immunitaire afin d'induire une réponse immunitaire durable .

Grâce à des nouvelles techniques, le développement et la production d'agents pathogènes viraux atténués et purifiés sous forme de vaccins vivants sont devenus possibles. Parmi les exemples typiques de vaccins qui utilisent le passage dans un milieu artificiel ou une culture cellulaire comme moyen d'atténuation, citons le virus de la polio oral (VPO) (106) ou les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle(107) ainsi que le vaccin contre la tuberculose Bacille Calmette-Guérin (BCG) contre la tuberculose (108).

Ces dernières années ont été marquées par des progrès impressionnants dans les domaines de l'immunologie et de la biologie moléculaire, ainsi que par des améliorations techniques importantes en matière de fermentation et de purification. Sur la base d'une meilleure connaissance des principes des interactions hôte-pathogène, la réponse immunitaire de l'hôte peut aujourd'hui être disséquée afin d'identifier les structures antigéniques individuelles qui sont les plus pertinentes pour initier une immunité protectrice.

Au cours des 100 dernières années, le développement des vaccins est passé d'une approche empirique à une conception plus rationnelle des vaccins, où une sélection minutieuse des antigènes et des adjuvants est essentielle pour obtenir l'efficacité souhaitée contre des agents pathogènes et/ou des populations difficiles. La conception d'un vaccin moderne doit tenir compte de facteurs allant au-delà de la sélection de l'antigène cible afin d'améliorer l'immunogénicité tout en conservant un profil de réactogénicité et de sécurité

favorable (109) Grâce aux nouvelles technologies vaccinales en cours d'émergence, il sera possible, dans un avenir proche, de concevoir sur mesure de nombreux vaccins pour obtenir une efficacité optimale, une faible réactogénicité et d'excellents profils de sécurité.

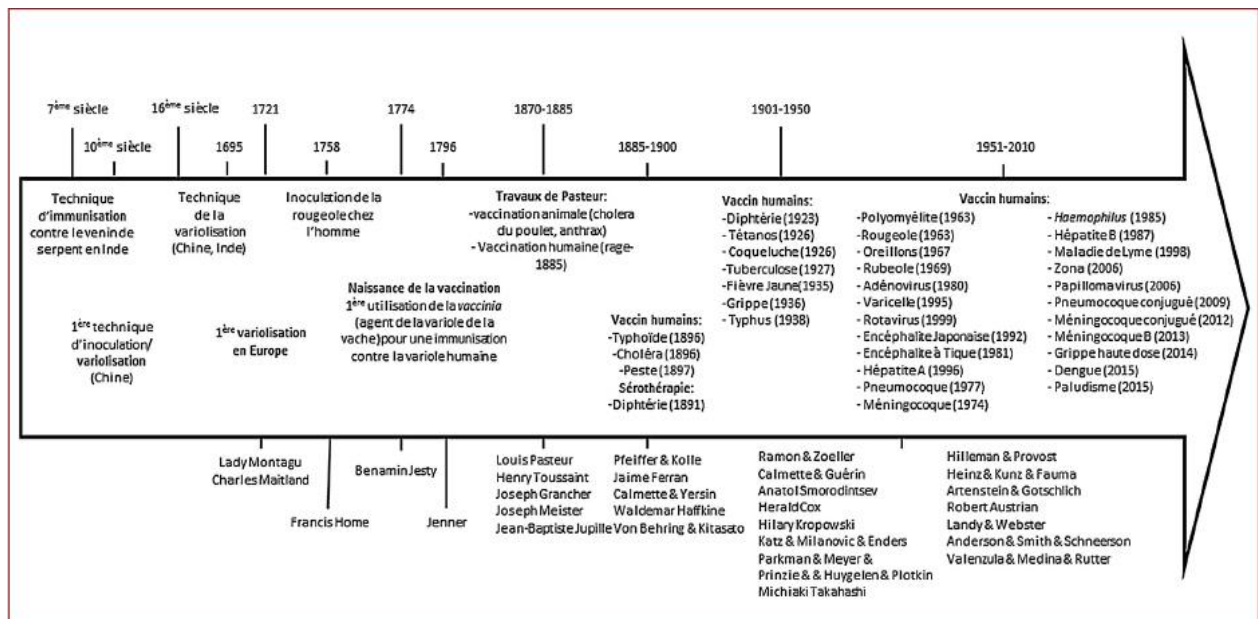


Figure 18: Histoire et les grands noms de la vaccination.(110)

3-principe de vaccination :

➤ Concepts de base de l'immunologie vaccinale :

L'objectif principal de la vaccination est l'induction d'une immunité protectrice contre les agents pathogènes infectieux responsables de maladies, c'est-à-dire les micro-organismes tels que les bactéries, les virus ou les champignons. Pour atteindre cet objectif, les vaccins sont le plus souvent conçus pour s'attaquer aux mécanismes de défense naturels et activer le système immunitaire d'une manière similaire aux infections naturelles. Le développement des vaccins dépend donc fortement de notre compréhension du système immunitaire humain(111).

Le système immunitaire humain comprend deux grands compartiments : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif (**Figure 19**) .

L'immunité innée et l'immunité adaptative fonctionnent de manière séquentielle pour identifier les agents pathogènes envahissants et lancer la réponse de défense la plus efficace. L'interaction entre l'immunité innée et l'immunité adaptative est cruciale pour générer et maintenir une réponse immunitaire protectrice . Des cellules présentatrices d'antigènes (**CPA**) particulièrement spécialisées sont importantes pour faire le lien entre les deux compartiments du système immunitaire (112) .

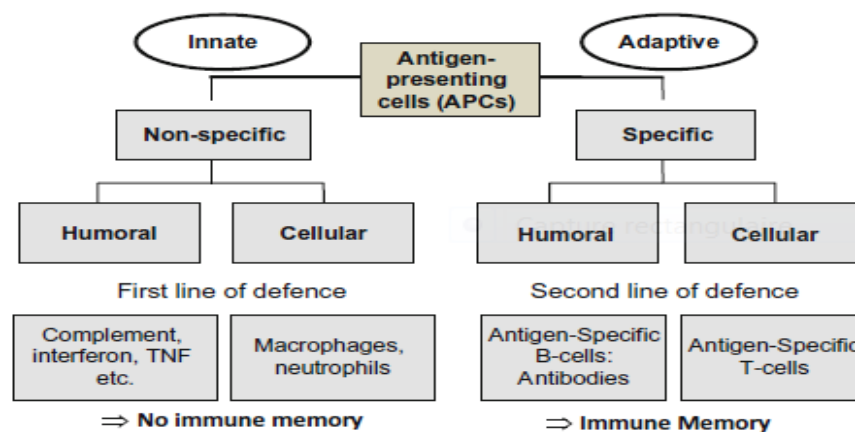


Figure 19: Immunité innée et adaptative – aperçu. (113)

➤ Immunité adaptative :

L'immunité adaptative représente la deuxième ligne de défense immunologique. La reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire adaptatif déclenche une réponse immunitaire ciblée et hautement spécifique qui entraîne l'élimination de l'agent pathogène et la fin de la maladie infectieuse. De plus, au cours d'une réponse immunitaire adaptative, des cellules mémoires spécifiques de l'antigène sont générées et fourniront une réponse immunitaire plus rapide et plus forte lorsque l'organisme sera à nouveau confronté au même pathogène à l'avenir (114). Les éléments cellulaires de la réponse immunitaire adaptative sont des lymphocytes capables de reconnaître spécifiquement les antigènes, c'est-à-dire les composants d'un agent pathogène infectieux "étranger" à l'organisme et potentiellement dangereux. Il existe deux principaux sous-ensembles de lymphocytes : Les cellules B qui se développent initialement dans la moelle osseuse et les cellules T qui sont générées dans le thymus. Les cellules B activées peuvent produire et sécréter des anticorps spécifiques de

l'antigène, c'est-à-dire des protéines qui se lient aux antigènes. Les cellules T comprennent différents types de lymphocytes qui confèrent des fonctions régulatrices ou effectrices. Les cellules T à fonction régulatrice expriment de préférence la protéine de surface cellulaire CD4 (le cluster de différenciation) et sont appelées cellules T CD4-positives. Les cellules T effectrices sont caractérisées par l'expression de la molécule de surface cellulaire CD8. Contrairement aux cellules immunitaires innées, les lymphocytes peuvent exprimer une grande diversité de molécules réceptrices spécifiques de l'antigène (environ plusieurs milliers de milliards)(115–117). Les récepteurs d'antigènes sont codés par un ensemble de gènes qui subissent de multiples recombinaisons, entraînant la génération aléatoire d'un grand nombre de structures diverses de récepteurs. La diversité du répertoire des récepteurs est encore accrue par des modifications individuelles et des insertions génétiques aléatoires. Les immenses répertoires de cellules T et B du système immunitaire humain offrent la possibilité de reconnaître presque toutes les structures antigéniques naturelles. Initialement, le répertoire est maintenu avec une seule ou un très petit nombre de cellules exprimant des récepteurs qui reconnaîtront n'importe quel antigène donné, jusqu'à ce que des clones individuels soient développés sélectivement en réponse à un défi spécifique. Au cours du développement du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes exprimant des récepteurs susceptibles de reconnaître des auto-antigènes sont éliminés par un processus appelé sélection négative, tandis que, simultanément, les cellules qui reconnaissent des non-antigènes sont sélectionnées positivement.

➤ La Mémoire immunitaire :

Comme on l'a vu, les lymphocytes T auxiliaires jouent un rôle important dans la régulation des réponses des cellules T et B ainsi que des lymphocytes T cytotoxiques. Cependant, la propriété la plus importante de l'immunité adaptative est sa capacité à établir une réponse immunologique de mémoire, garantissant une réponse immunitaire protectrice plus forte et plus rapide en cas de nouvelle attaque par le même pathogène. Alors que la réponse immunitaire primaire prend en moyenne 10 à 14 jours pour se mettre en place, la mémoire immunologique réduit le temps de réaction immunologique à quelques jours, empêchant ainsi efficacement toute réinfection future par le même agent (**Figure 20**) .

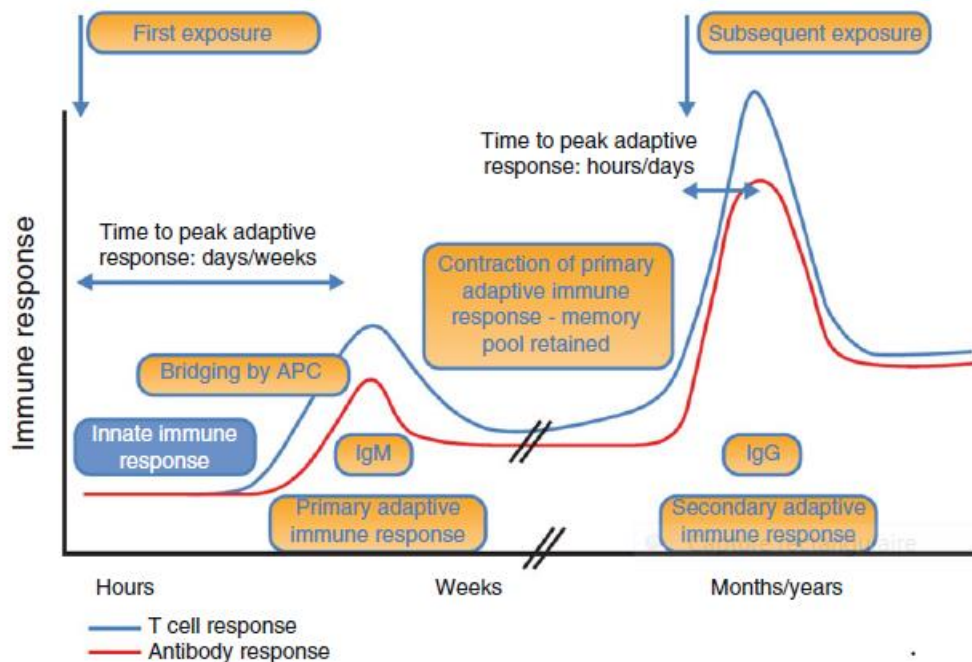


Figure 20: Dynamique de la réponse immunitaire adaptative. (113)

Lors de la première rencontre avec un antigène, seul un petit nombre de lymphocytes exprimant une spécificité antigénique donnée est généralement disponible. Lors de l'activation par reconnaissance de l'antigène, les lymphocytes T et B vont connaître une prolifération rapide, conduisant à l'accumulation d'un nombre accru de cellules exprimant des récepteurs pour l'antigène spécifique. Certaines de ces cellules se différencient en cellules effectrices, tandis que d'autres deviennent des "cellules mémoire", capables de survivre plus longtemps dans l'hôte. Toute exposition à un antigène (pathogène ou vaccin) entraîne donc une modification à long terme du répertoire cellulaire, de sorte que la fréquence relative des lymphocytes T et B spécifiques d'un antigène individuel augmente chez les individus exposés à l'antigène par rapport aux individus naïfs (118,119). Les cellules T et B à mémoire développeront des réponses secondaires (de rappel) lors d'une nouvelle rencontre avec leur antigène spécifique. La réponse adaptative lors d'une exposition secondaire conduit à une expansion et une différenciation rapides des cellules T et B à mémoire en cellules effectrices, et à la production de taux élevés d'anticorps. Une proportion plus élevée d'IgG et d'autres

isotypes d'anticorps par rapport au niveau d'IgM caractérise les réponses anticorps mémoire. Au cours du processus de réactivation, l'avidité de liaison des anticorps peut être optimisée par une hyper mutation somatique de la région variable de liaison à l'antigène. La capacité à générer une mémoire immunitaire est la caractéristique clé du système immunitaire adaptatif et est cruciale pour le maintien d'une protection à long terme. Cette capacité à établir une réponse de mémoire immunologique constitue également la base fondamentale des effets biologiques des vaccins. Initialement, le traitement et la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques (CD) sont des étapes clés qui définissent l'environnement et le déroulement d'une réponse immunitaire efficace(101). Par conséquent, l'immunité innée prépare le terrain pour la réponse adaptative ultérieure et l'immunité innée et adaptative doivent interagir vigoureusement afin d'initier le type d'immunité protectrice le plus efficace.

➤ Immunité collective :

Bien que la protection directe des individus par la vaccination ait été au centre de la plupart des travaux de développement de vaccins et qu'elle soit cruciale à démontrer pour l'homologation de nouveaux vaccins, il est devenu évident qu'une composante supplémentaire essentielle de la protection induite par le vaccin est l'immunité collective, ou plus exactement la "protection collective" (Figure 21) (120) .

Les vaccins ne peuvent pas protéger directement tous les individus d'une population, car certains ne sont pas vaccinés pour diverses raisons et d'autres ne présentent pas de réponse immunitaire malgré la vaccination. , cependant, si un nombre suffisant d'individus dans une population est vacciné, et si la vaccination prévient non seulement le développement de la maladie mais aussi l'infection elle-même (discutée plus en détail ci-dessous), la transmission de l'agent pathogène peut être interrompue et l'incidence de la maladie peut diminuer d'avantage que ce à quoi on pourrait s'attendre, en raison de la protection indirecte d'individus qui seraient autrement sensibles (120) .

Pour les agents pathogènes hautement transmissibles, comme ceux qui causent la rougeole ou la coqueluche, environ 95 % de la population doit être vaccinée pour prévenir les épidémies, mais pour les organismes moins transmissibles, un pourcentage plus faible de couverture vaccinale peut être suffisant pour avoir un impact substantiel sur la maladie (par

exemple, pour la polio, la rubéole, les oreillons ou la diphtérie, la couverture vaccinale peut être $\leq 86\%$). Pour la grippe, le seuil de l'immunité collective est très variable d'une saison à l'autre et est également confondu par la variabilité de l'efficacité du vaccin chaque année (121).

À titre d'exemple du succès de l'immunité collective, la vaccination des enfants et des jeunes adultes (jusqu'à 19 ans) avec le vaccin capsulaire contre le méningocoque du groupe C lors d'une campagne de masse en 1999 a permis d'éliminer presque complètement la maladie au Royaume-Uni, tant chez les adultes que chez les enfants (122).

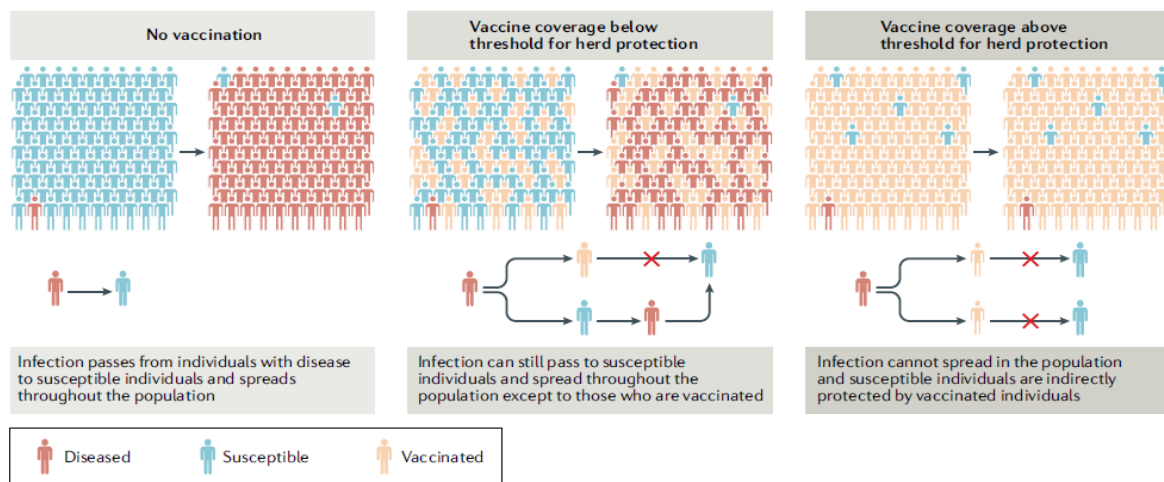


Figure 21: L'immunité collective est une caractéristique importante de la protection induite par les vaccins. (120)

➤ Comment les vaccins assurent-ils la protection ? :

La protection à long terme est assurée par le maintien de cellules effectrices spécifiques de l'antigène et/ou par l'induction de cellules de mémoire immunitaire qui peuvent être rapidement réactivées en cellules effectrices immunitaires lorsque l'organisme est à nouveau confronté au même agent pathogène. Les effecteurs immunitaires induits par les vaccins sont essentiellement des anticorps spécifiques de l'antigène produits par les plasmocytes et capables de se lier spécifiquement à une toxine ou à un agent pathogène. Les autres effecteurs sont les cellules T CD8+ cytotoxiques qui peuvent limiter la propagation des micro-

organismes infectieux en tuant les cellules infectées ou en sécrétant des cytokines antivirales spécifiques. La génération et le maintien des réponses des cellules B et T CD8⁺ sont soutenus par des facteurs de croissance et des signaux fournis par les cellules T helper CD4⁺. La plupart des antigènes et des vaccins déclenchent des réponses des cellules B et T. De plus, les cellules T CD4⁺ sont nécessaires pour la plupart des réponses des anticorps. En outre, les cellules T CD4⁺ sont nécessaires pour la plupart des réponses aux anticorps, tandis que les anticorps exercent une influence significative sur les réponses des cellules T aux pathogènes intracellulaires. (113)

4-Voie d'administration :

La voie d'administration est une question importante pour l'obtention d'une protection adéquate par la vaccination. La plupart des vaccins disponibles sont administrés par voie injectable, intramusculaire ou sous-cutanée. dont on sait qu'elle suscite une réponse humorale systémique robuste, mais confère une immunité à médiation par les lymphocytes T et une protection des muqueuses plus faibles (123,124). Outre les limitations liées à l'immunité, les vaccins injectables requièrent également un personnel qualifié pour leur administration et peuvent causer des problèmes de santé.

Étant donné que la majorité des agents pathogènes se propagent par les surfaces des muqueuses, l'administration de vaccins à travers ces surfaces est d'un grand intérêt pour conférer une immunité aux premiers stades de l'infection. avant que les agents pathogènes ne soient en mesure de provoquer une infection généralisée (125). Un large éventail de voies de vaccination des muqueuses sont à l'étude, les voies de vaccination orale et intranasale étant les plus courantes. D'autres voies comprennent les voies oculaire, intravaginale et intrarectale(125) .Ce sont également des candidats prometteurs pour améliorer l'immunogénicité globale, car la vaccination au niveau des surfaces muqueuses peut induire des anticorps muqueux (IgA) et des réponses immunitaires à médiation cellulaire, tout en produisant une réponse systémique en anticorps (IgG) (126–129).

Le seul vaccin intranasal homologué pour une utilisation chez l'homme est celui contre la grippe (FluMist® Quadrivalent ; AstraZeneca, Cambridge, Royaume-Uni) et consiste en une forme vivante atténuée du virus de la grippe (130).

La cavité nasale est très vascularisée et offre une grande surface pour l'absorption d'antigènes ; Cependant, la plupart des antigènes ont très peu d'affinité avec l'épithélium nasal, ce qui entraîne une élimination rapide(131) .Pour résoudre ce problème, les chercheurs se concentrent sur l'amélioration des méthodes d'administration nasale (132) .

Une autre voie d'administration du vaccin capable de déclencher des immunités à la fois systémiques et muqueuses est la voie intradermique. La peau est composée d'un grand nombre de cellules immunitaires. ce qui en fait une cible idéale pour l'administration de vaccins (133).

Tableau IV: La voie d'administration du vaccin (134) .

Exemple de vaccin	Voie vaccinale	Portail d'entrée naturel
Rubéole	IM	Voies respiratoires
Grippe	IM	Voies respiratoires
Poliovirus (sabin)	PO	Tractus gastro-intestinal
Poliovirus (salk)	IM	Tractus gastro-intestinal
Variole	ID	Voies respiratoires
Rage	IM	Plaie (neurale)
La fièvre jaune	IM	Plaie (sang)

IM = intramusculaire ; ID= intradermique ; PO= oral .

Voies d'administration des vaccins. La plupart des vaccins sont administrés par voie parentérale, quelle que soit leur porte d'entrée naturelle (**tableau IV**). Il existe des exceptions notables à cette affirmation générale (134).

II-Vaccin:

1-Définition :

Un vaccin est un produit biologique qui confère une immunité active et adaptative contre l'infection et/ou la maladie lors d'une exposition ultérieure à un agent pathogène. Pour y parvenir, le vaccin doit contenir des antigènes qui sont soit dérivés de l'agent pathogène, soit produits synthétiquement pour représenter des composants de l'agent pathogène. Le composant essentiel de la plupart des vaccins est un ou plusieurs antigènes protéiques qui induisent des réponses immunitaires assurant une protection. Cependant, les antigènes polysaccharidiques peuvent également induire des réponses immunitaires protectrices et constituent la base des vaccins qui ont été développés pour prévenir plusieurs infections bactériennes, telles que la pneumonie et la méningite causées par *Streptococcus pneumoniae*, depuis la fin des années 1980 (135) . La protection conférée par un vaccin est mesurée dans le cadre d'essais cliniques qui établissent un lien entre les réponses immunitaires à l'antigène du vaccin et les résultats cliniques (tels que la prévention de l'infection, la réduction de la gravité de la maladie ou la diminution du taux d'hospitalisation) (120) .

Les vaccins contiennent généralement des médicaments qui ressemblent aux micro organismes responsables de la maladie et sont souvent fabriqués à partir de micro-organismes tués ou atténués, de leurs toxines ou de leurs protéines de surface. Ils sont introduits par la voie orale , par injection ou par pulvérisation nasale afin de stimuler le système immunitaire de l'individu, de reconnaître les agents étrangers et de les détruire (136) .

Les vaccins sont les interventions sanitaires les plus rentables connues pour prévenir les décès et les maladies (136) .

Le vaccin idéal doit être sûr et induire une réponse immunitaire efficace et durable (137), imitant au plus près la réponse immunitaire induite par l'infection. Cependant, le vaccin ne doit pas induire de symptômes cliniques associés à la maladie et doit provoquer peu ou pas d'effets secondaires . De plus, les réponses immunitaires protectrices induites par le vaccin devraient idéalement inclure à la fois des composants humoraux et cellulaires, tels que des anticorps de haute affinité et des réponses immunitaires à médiation cellulaire (CMI)(138) .

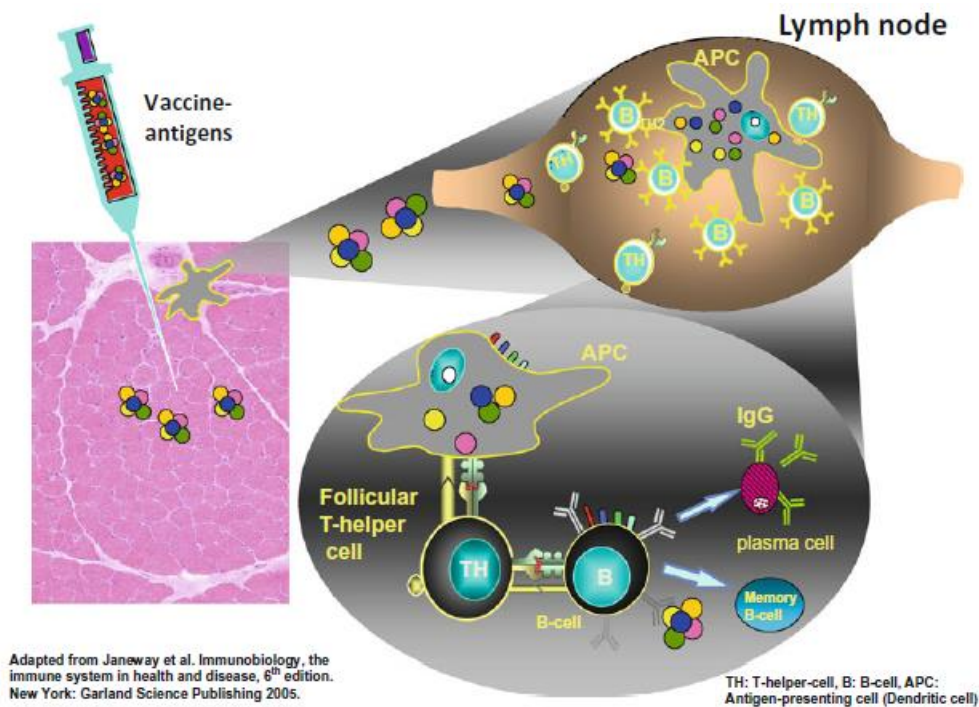


Figure 22: La réponse immunitaire après la vaccination . (113)

2-Rappel sur les composants du Vaccin :

Les vaccins peuvent prévenir ou réduire la morbidité d'un grand nombre d'infections. Ils comptent de nombreux composants, dont des antigènes, des stabilisants, des adjuvants, des antibiotiques et des conservateurs. Ils peuvent également contenir des sous-produits résiduels du processus de production .

- Antigène : c'est le principe actif ; à l'origine de l'immunité active .
- Stabilisants / Conservateurs : sont nécessaires pour assurer la stabilité du produit .
- Antibiotiques : utilisés pour éviter la prolifération bactérienne dans le vaccin.
- Adjuvants : améliorent la réponse immunitaire du vaccin (immunogénicité) .
- les milieux de culture : c'est dans lesquels les vaccins sont fabriqués .

Tableau V : La composition du Vaccin.

Antigène	• Organismes entiers tués. • Protéines purifiées. • Protéines recombinantes. • Polysaccharides .
Milieux de culture	• Les œufs embryonnés de poule. • Les cellules d'embryon de poulet. • Les levures.
Stabilisateurs	• Sorbitol. • Gélatine. • Albumin bovin ou humain.
Conservateurs	• Thiomersal . • Formaldéhyde. • Phénoxyethanol. • Phénol du glutaraldéhyde .
Liquide de suspension	• Eau stérile. • Sérum physiologique. • Liquides plus complexes.
Régulateurs d'acidité	• Sels de potassium ou sodium
Antibiotiques	• Néomycine • Streptomycine • Polymycine B
Adjuvants	• Hydroxyde d'Aluminium et le phosphate sont couramment utilisés

III- Rappel sur les types des vaccins :

Il existe une variété de types de vaccins actuellement utilisés ou en cours de développement pour la prévention des maladies infectieuses. Dans des conditions idéales, les vaccins devraient déclencher le système immunitaire inné et les deux branches du système immunitaire adaptatif. Cependant, chaque type de vaccin présente à la fois des avantages et des inconvénients qui peuvent affecter la stimulation du système immunitaire et ainsi limiter l'utilité du type de vaccin (139).

Les vaccins sont généralement classés en tant que vaccins vivants ou non vivants (parfois appelés de manière générale "**inactivés**") pour distinguer les vaccins qui contiennent des souches répliquatives atténuées de l'organisme pathogène concerné de ceux qui ne contiennent que des composants d'un agent pathogène ou des organismes entiers tués (**figure 23**). En Outre les vaccins vivants et non vivants "traditionnels", plusieurs autres plates-formes ont été mises au point au cours des dernières décennies, notamment les vecteurs viraux, les vaccins à base d'acide nucléique, d'ARN et d'ADN, et les particules analogues à des virus (120).

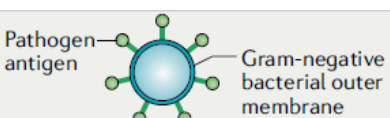
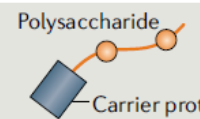
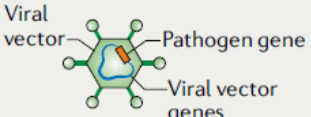
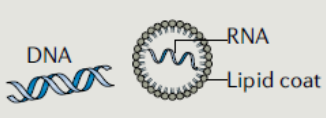
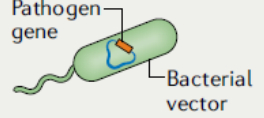
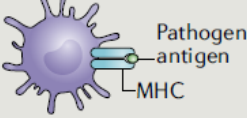
Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)
Outer membrane vesicle		Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
Protein-polysaccharide conjugate		<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
Viral vectored		Ebola	2019 (Ebola)
Nucleic acid vaccine		SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Bacterial vectored		Experimental	–
Antigen-presenting cell		Experimental	–

Figure 23: Les différents types de vaccins.(120)

1-les Vaccins classiques :

1.1-Vaccins vivants atténués :

a-Histoire :

La variolisation, une procédure développée en Chine et en Inde, 1000 ans après J.-C., utilisait un vaccin vivant contre la variole pour générer l'immunité. En utilisant plusieurs techniques différentes : des "individus bien portants" étaient exposés à du matériel variolique provenant d'un humain atteint d'une forme plus bénigne de variole, probablement dans l'espoir que cela provoquerait une maladie moins grave chez le receveur, une forme précoce d'"atténuation" (140,141).

b-Mécanisme :

Les vaccins vivants atténués, comme ceux contre la rougeole, les oreillons et la varicelle, sont composés d'organismes atténués viables dont la réplication dans les cellules de l'hôte est limitée. Ils stimulent une réponse immunitaire comparable à celle provoquée par une infection naturelle (142), mais sans provoquer de maladie chez le receveur du vaccin. De tels micro-organismes sont atténués par des méthodes qui réduiront leur virulence ou rendront une souche vaccinale avirulente, tout en conservant l'immunogénicité (143). Plusieurs méthodes d'atténuation sont disponibles, notamment l'atténuation par culture cellulaire, l'utilisation de variants d'autres espèces pathogènes, de mutants sensibles à la température (142) et l'utilisation du site d'entrée interne du ribosome (IRES)(144,145). En général, il est moins difficile de créer des vaccins vivants atténués avec des virus qu'avec des bactéries, car les virus ont moins de gènes et il est donc plus facile de contrôler les caractéristiques virales (139).

Il existe un compromis entre une réplication suffisante de l'agent pathogène du vaccin pour induire une forte réponse immunitaire et une atténuation suffisante de l'agent pathogène pour éviter une maladie symptomatique. C'est pourquoi certains vaccins vivants atténués sûrs nécessitent des doses multiples et induisent une immunité de relativement courte durée (par exemple, le vaccin typhoïde vivant atténué Ty21a)(146), et d'autres vaccins vivants atténués peuvent induire une maladie bénigne (par exemple, environ 5 % des enfants développeront une éruption cutanée et jusqu'à 15 % de la fièvre après la vaccination contre la rougeole) (147).

Le principal avantage des VVM(vaccins vivants modifiés) est qu'ils sont généralement plus efficaces que les vaccins tués ou inactivés (148), car ils se répliquent et envoient des signaux de danger à l'hôte, stimulant ainsi les réponses immunitaires innées et adaptatives (149) .

L'un des inconvénients des vaccins vivants atténués est la possibilité qu'ils provoquent la maladie contre laquelle ils sont censés protéger, soit parce qu'ils redeviennent virulents, soit parce qu'ils ne sont pas suffisamment atténués pour certains individus (par exemple, ceux qui sont immunodéprimés)(150) .

1.2-Vaccins inactivés :

Les vaccins inactivés, comme le vaccin antigrippal inactivé, sont préparés avec des micro-organismes tués qui sont rendus incapables de se répliquer dans l'hôte. Les méthodes d'inactivation comprennent des agents chimiques qui inactivent les bactéries et les virus et détoxifient les toxines bactériennes tout en préservant leur antigénicité, comme le formaldéhyde, le glutaraldéhyde et l'hydrogène peroxydase (151). D'autres méthodes comprennent la destruction par la chaleur (152) et l'irradiation(153).

Cette inactivation du micro-organisme rend le vaccin plus stable. Ces vaccins ne nécessitent pas de réfrigération et peuvent être lyophilisés pour le transport. Cependant, ces vaccins produisent des réponses immunitaires plus faibles et des rappels supplémentaires sont donc nécessaires pour maintenir l'immunité (139) .

La réponse immunitaire adaptative à un vaccin tué/inactivé est très similaire à celle d'un vaccin anatoxine, à l'exception du fait que la réponse en anticorps générée est dirigée contre une gamme beaucoup plus large d'antigènes. Ainsi, après l'injection, l'organisme entier est phagocyté par des cellules dendritiques immatures ; la digestion au sein du phagolysosome produit un certain nombre de fragments antigéniques différents, qui sont présentés à la surface cellulaire sous forme de complexes CMH II:fragment antigénique distincts. Dans le ganglion lymphatique drainant, un certain nombre de TH2, chacun avec un TCR pour un fragment antigénique distinct, seront activés par la présentation par la cellule dendritique mature activée. Les lymphocytes B, chacun doté d'un BCR pour un fragment antigénique distinct, se lieront aux antigènes qui s'écoulent le long des canaux lymphatiques : les antigènes distincts

seront internalisés et présentés sous la forme d'un fragment antigénique du CMH II ; cela entraînera une reconnaissance liée avec le TH2 approprié. La libération par le TH2 d'IL2, IL4, IL5 et IL6 induit l'activation, la différenciation et la prolifération des cellules B avec un changement ultérieur d'isotype (IgM à IgG) et la formation de cellules mémoire.

Ce processus prend au minimum 10 à 14 jours, mais lors d'une exposition ultérieure à l'organisme, une réponse secondaire est induite par l'activation des différentes cellules B à mémoire, ce qui entraîne des taux élevés des différentes molécules d'IgG dans les 24 à 48 heures (150).

Les vaccins tués/inactivés présentent les mêmes avantages que les vaccins anatoxines, avec en plus la présence de tous les antigènes associés à l'infection, ce qui entraîne la production d'anticorps contre chacun d'eux (150).

Les vaccins tués/inactivés présentent un certain nombre d'inconvénients. Ils nécessitent généralement plusieurs doses car les microbes sont incapables de se multiplier dans l'hôte et une seule dose ne donne donc pas un signal fort au système immunitaire adaptatif ; les approches pour surmonter ce problème incluent l'utilisation de plusieurs doses et l'administration du vaccin avec un adjuvant (154). les réactions locales au site du vaccin sont plus fréquentes ; elles sont souvent dues à l'adjuvant.

Enfin, les vaccins tués/inactivés ne donnent pas naissance à des cellules T cytotoxiques qui peuvent être importantes pour stopper les infections par des agents pathogènes intracellulaires, notamment les virus (150).

1.3-Les anatoxines :

Les vaccins toxoïdes, tels que les vaccins contre la diphtérie et le tétanos, sont produits en inactivant des toxines bactériennes avec du formol. Ces toxoïdes stimulent une réponse immunitaire contre les toxines bactériennes (139).

Les vaccins anatoxines ne sont généralement pas très immunogènes, sauf si l'on utilise de grandes quantités ou des doses multiples : l'un des problèmes de l'utilisation de doses plus importantes est qu'une tolérance à l'antigène peut être induite. Afin de s'assurer que la réponse immunitaire adaptative est suffisamment efficace pour fournir une immunité durable, un

adjuvant est inclus dans le vaccin. Pour les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire, un sel d'aluminium (hydroxyde ou phosphate) est utilisé ; il agit en formant un dépôt au site d'injection, ce qui entraîne une libération prolongée de l'antigène sur une plus longue période, activant les cellules impliquées dans la réponse immunitaire adaptative. Les adjuvants à base d'aluminium sont également facilement absorbés par les cellules dendritiques immatures et facilitent le traitement de l'antigène dans la rate et les ganglions lymphatiques, où se produisent les interactions cellule-cellule nécessaires au développement de clones de haute affinité de cellules B productrices d'anticorps (155,156).

➤ **Type de description : « Vaccin anti tétanique »**

Le vaccin à l'anatoxine tétanique est fabriqué en cultivant une souche hautement toxigène de *Clostridium tetani* dans un milieu semi-synthétique : la croissance bactérienne et la lyse qui s'ensuit libèrent la toxine dans le surnageant et le traitement au formaldéhyde convertit la toxine en anatoxine en modifiant certains acides aminés et en induisant des changements de conformation moléculaire mineurs. L'ultrafiltration élimine ensuite les protéines inutiles laissées comme résidu du processus de fabrication pour obtenir le produit final. L'anatoxine est physico-chimiquement similaire à la toxine native, ce qui induit des anticorps à réaction croisée, mais les modifications induites par le traitement au formaldéhyde la rendent non toxique . (157,158)

Après l'administration sous-cutanée/intramusculaire profonde (sc/im) du vaccin antitétanique, les molécules d'anatoxine sont absorbées sur le site de vaccination par des cellules dendritiques immatures, puis elles sont traitées par la voie endosomale (impliquant le phagolysosome) où elles sont liées aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II) .Pendant que ce processus se déroule à l'intérieur de la cellule, celle-ci désormais activée migre le long des canaux lymphatiques vers le ganglion lymphatique drainant où elle rencontre des cellules T helper de type 2 (TH2) naïves, chacune possédant son propre récepteur de cellules T (TCR). L'identification et la liaison de l'anatoxine du CMH II au récepteur TH2 spécifique activent alors la cellule T naïve, ce qui entraîne sa prolifération.(150)

Simultanément, les molécules d'anatoxine qui ne sont pas absorbées par les cellules dendritiques passent le long des canaux lymphatiques jusqu'aux mêmes ganglions lymphatiques drainants où elles entrent en contact avec les cellules B, chacune possédant son propre récepteur de cellules B (BCR). La liaison à la cellule B par le biais du récepteur d'immunoglobuline spécifique qui reconnaît l'anatoxine tétanique entraîne l'internalisation de l'anatoxine, sa transformation par la voie endosomale et sa présentation à la surface cellulaire sous la forme d'un complexe CMH II:anatoxine, comme cela se produit dans la cellule dendritique.(150)

Ces deux processus se produisent dans la même partie du ganglion lymphatique, ce qui fait que le lymphocyte B portant à sa surface le complexe CMH II:anatoxine entre en contact avec le TH2 activé dont les récepteurs sont spécifiques de ce complexe. Ce processus, appelé reconnaissance liée, entraîne l'activation par le TH2 du lymphocyte B, qui devient un plasmocyte produisant d'abord des IgM, puis des IgG ; en outre, un sous-ensemble de lymphocytes B devient une cellule mémoire.(150)

Le mécanisme ci-dessus décrit la réponse immunitaire adaptative à un antigène protéique, comme l'anatoxine tétanique ; ces antigènes sont appelés vaccins T-dépendants car la participation des cellules T auxiliaires est essentielle à la réponse immunitaire générée (150).

Les vaccins anatoxines présentent trois avantages principaux : **Premièrement**, ils sont sûrs car ils ne peuvent pas causer la maladie qu'ils préviennent et il n'y a aucune possibilité de retour à la virulence. **Deuxièmement**, comme les antigènes du vaccin ne se multiplient pas activement, ils ne peuvent pas se propager aux personnes non immunisées. **Troisièmement**, ils sont généralement stables et durables car ils sont moins sensibles aux changements de température, d'humidité et de lumière qui peuvent survenir lorsque les vaccins sont utilisés dans la communauté.(150)

Les vaccins toxoïdes présentent deux inconvénients. **Premièrement**, ils nécessitent généralement un adjuvant et plusieurs doses pour les raisons évoquées ci-dessus. **Deuxièmement**, les réactions locales au site du vaccin sont plus fréquentes - elles peuvent être dues à l'adjuvant ou à une réaction de type III (**Arthus**) - cette dernière se manifeste généralement par une rougeur et une induration au site d'injection plusieurs heures après la

vaccination et disparaît habituellement dans les 48 à 72 heures. La réaction résulte d'un excès d'anticorps au site qui se complexent avec les molécules d'anatoxine et activent le complément par la voie classique, provoquant une réaction inflammatoire locale aiguë. (150)

1.4-les Vaccins sous unitaires :

Les vaccins sous-unités sont un développement de l'approche du vaccin tué : cependant, au lieu de générer des anticorps contre tous les antigènes de l'agent pathogène, un antigène particulier (ou des antigènes) est utilisé de telle sorte que lorsque l'anticorps produit par une cellule B se lie à lui, l'infection est empêchée ; la clé d'un vaccin sous-unité efficace est donc d'identifier cet antigène particulier ou cette combinaison d'antigènes (140,141) L'hépatite B et l'*Haemophilus influenza b* (Hib) sont des exemples de vaccins sous-unitaires qui n'utilisent qu'un seul antigène ; la grippe est un exemple de vaccin sous-unitaire avec deux antigènes (hémagglutinine et neuraminidase).(150)

La réponse immunitaire adaptative à un vaccin sous-unitaire varie selon que l'antigène du vaccin est une protéine ou un polysaccharide ; les vaccins sous-unitaires basés sur des antigènes protéiques, par exemple l'hépatite B et la grippe, sont des vaccins T-dépendants comme les vaccins anatoxines (comme discuté précédemment) alors que les polysaccharides génèrent une réponse T-indépendante.(150)

Les vaccins indépendants des récepteurs T peuvent être transformés en vaccins efficaces dépendant des récepteurs T en les liant de manière covalente (un processus appelé conjugaison) à une molécule de protéine (155,156) Après phagocytose par des cellules dendritiques immatures, les molécules de protéines et de polysaccharides conjuguées sont présentées à la surface des cellules sous forme de complexes CMH II: protéine et CMH II: polysaccharide. La migration vers le ganglion lymphatique drainant amènera cette cellule dendritique mature activée dans la zone riche en cellules T et conduira à l'activation d'un TH2 avec une spécificité élevée pour la protéine porteuse.(150)

Les avantages des vaccins sous-unitaires sont les mêmes que ceux des vaccins anatoxines, avec l'avantage supplémentaire de pouvoir distinguer les personnes vaccinées des personnes infectées - par exemple, avec la vaccination contre l'hépatite B, seule une réponse immunitaire adaptative à l'antigène de surface est possible. alors qu'en cas d'infection, des réponses de l'antigène HBc et HBe se produisent.(150)

Un autre avantage des vaccins sous-unitaires est la possibilité de réduire la charge antigénique du produit final. Cette réduction peut diminuer la réponse immunitaire à des antigènes non pertinents, réguler à la baisse les réponses immunosuppressives ou pro-inflammatoires, et améliorer l'efficacité de la production de vaccins (159) .

Les vaccins sous-unitaires présentent les mêmes inconvénients que les vaccins anatoxines, à savoir la nécessité d'un adjuvant (et souvent de doses multiples), ainsi que l'apparition fréquente de réactions locales au site d'injection. (150)

Tableau VI: Un récapitulatif sur Les différents types de vaccins classiques.(160)

	Vaccins vivants atténués	Vaccins entiers inactivés	Fractions antigéniques
Caractéristiques	Micro-organisme ayant perdu sa virulence mais ayant conservé son antigénicité	Micro-organisme traité par agent chimique ou physique pour ôter le pouvoir pathogène	Toxines inactivées mais pouvoir antigénique conservé (anatoxine)
Avantages	Administration par voies naturelles possible : • Production d'IgA possible ; réaction de type humorale et cellulaire • Protection contre les germes intracellulaires ; efficacité ; faible cout ; facilité de production ; injection unique	Généralement moins toxiques et plus stables à température élevée .	Efficace dans des maladies infectieuses liées uniquement à la présence de la toxine
Limites	Effets secondaires : Phénomène de réversion possible	Nécessité d'adjuvant (hydroxyde d'aluminium) et de plusieurs administrations ; mauvaise réponse cellulaire : Pb germes à croissance intracellulaire Production d'IgG circulant, pas d'IgA .	Nécessité d'adjuvant (sels d'aluminium), sous-unités polysidiques inefficaces chez l'enfant, nécessité de plusieurs injections
Exemples	Tuberculose (BCG), fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle	Rage, poliomyélite (Salk), hépatite A, encéphalite à tiques, leptospire, choléra, grippe	Protéique : tétanos, diphtérie, grippe, hépatite B, coqueluche Polysaccharidique : méningocoques de sérogroupes A, C, Y et W-135, Haemophilus influenzae B, pneumocoque Salmonella typhi

2-les Vaccins de nouvelles technologie :

Les vaccins sont des outils essentiels au maintien de la santé mondiale (161). Les vaccins classiques constitués d'antigènes pathogènes entiers ont donné des résultats irréfutables dans la lutte contre de nombreuses maladies infectieuses vétérinaires et humaines importantes, mais ils présentent également certaines limites et des problèmes potentiels associés. Bien que les vaccins vivants-atténués puissent induire une réponse immunitaire robuste, ils présentent le risque de conserver leur virulence et, bien que les vaccins inactivés constituent une alternative plus sûre, ils produisent généralement une immunité moindre et nécessitent de multiples rappels. En outre, la production de ces vaccins nécessite généralement des installations de biosécurité de haut niveau, ce qui implique des coûts de production élevés. Les technologies vaccinales modernes permettent de surmonter ces problèmes de fabrication et de produire des vaccins plus sûrs rapidement et à faible coût. Les différentes stratégies de développement de vaccins comprennent l'utilisation de vecteurs viraux, d'acides nucléiques, de protéines ou de cellules (130) .

2.1-les Vaccins à ADN

Les vaccins à ADN constituent la nouvelle percée dans le domaine de l'immunisation et sont très différents des vaccins traditionnels. Dans les vaccins à ADN, les gènes responsables de la maladie (les gènes codant pour la protéine antigénique) sont identifiés et isolés de l'agent pathogène et incorporés dans un vecteur (plasmide) portant le gène dans le système vivant. Le plasmide portant le gène est injecté dans les cellules musculaires et est traduit en protéine antigénique qui suscite la réponse immunitaire normalement déclenchée par l'agent pathogène. Il est différent du vaccin recombinant, où le gène codant pour la protéine antigénique est exprimé dans un système procaryote (162).

La préparation d'un vaccin à ADN comporte plusieurs étapes. L'ADN est isolé et purifié à partir de l'agent pathogène. Après purification, les gènes codant pour les protéines antigéniques sont identifiés et incorporés dans un vecteur. Le vecteur portant les gènes est ensuite délivré à de petits groupes de cellules de l'organisme, soit par injection, soit par propulsion dans la peau au moyen d'un canon à gènes. Contrairement aux vaccins traditionnels, les vaccins à ADN stimulent les deux branches du système immunitaire : la

branche humorale qui attaque les agents pathogènes à l'extérieur des cellules, et la branche cellulaire qui élimine les cellules infectées par les agents pathogènes. L'immunité est atteinte lorsqu'une telle activité génère des cellules de mémoire immunologique et protectrice de longue durée qui ont le potentiel de combattre les maladies plus efficacement à l'avenir(162).

Les vaccins à ADN présentent plusieurs avantages. Les vaccins à ADN stimulent les deux branches du système immunitaire, ce qui renforce la protection contre les agents pathogènes. Ils éliminent également le besoin de doses de rappel, car ils déclenchent la formation d'une mémoire immunologique qui assure une protection durable. Le vaccin à ADN peut également conférer une immunité contre plusieurs souches d'un même agent pathogène en un seul vaccin (162).

Les vaccins à ADN présentent certaines limites : ils ne peuvent pas être utilisés contre certains microbes (par exemple, le pneumocoque) qui utilisent des structures capsulaires externes composées de polysaccharides, car l'ADN ne peut être utilisé que pour cibler les composants protéiques des agents pathogènes. Pour une protection optimale à l'aide de vaccins à ADN, il est nécessaire de concevoir des vaccins génétiques sous forme de spray nasal ou d'administration orale (163). Une autre préoccupation majeure concernant les vaccins à ADN est l'intégration de l'ADN plasmidique dans l'ADN chromosomique, qui pourrait provoquer une instabilité de l'ADN chromosomique de l'hôte (162) .

2.2-Vaccins à ARN :

Les vaccins à ARNm ont fait l'objet d'une attention considérable ces dernières années, car ils ont le potentiel d'accélérer le développement de vaccins, d'améliorer la sécurité et l'efficacité, et de s'attaquer à des maladies qu'il n'a pas été possible de prévenir avec d'autres approches. L'ARNm n'est pas infectieux, ne s'intègre pas et est dégradé par des processus cellulaires normaux peu de temps après l'injection, ce qui réduit le risque de toxicité et d'effets secondaires à long terme (161)

Une caractéristique unique des vaccins à ARNm est qu'ils peuvent être produits et mis à l'échelle de manière prévisible et cohérente, avec des processus et des réactifs bien établis, en quelques semaines, quel que soit l'antigène. Cette caractéristique est avantageuse lors d'épidémies causées par de nouveaux virus ou de situations pandémiques où une réponse rapide est nécessaire.(161)

Une fois administrés par voie intramusculaire, les ARNm formulés dans les nanoparticules lipidiques (LNPs) sont absorbés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), y compris les cellules dendritiques, par des voies endocytiques(164,165) Ensuite, l'ARNm active des capteurs innés présents dans l'endosome et le cytosol et est également traduit en antigène protéique dans le cytoplasme. L'ARNm lui-même peut être reconnu par une variété de récepteurs immunitaires innés endosomaux et cytosoliques (166), modulant ainsi la réponse immunitaire globale au vaccin. L'antigène nouvellement synthétisé peut engager à la fois les cellules B et les cellules T, sous l'effet de l'expression concomitante de l'antigène et de l'activation innée du système immunitaire. La cinétique de l'expression de l'antigène par les vaccins à ARNm joue également un rôle dans l'induction de la réponse immunitaire et de la mémoire immunitaire durable.(161)

2.3- Vaccins à base de protéines :

Les vaccins protéiques utilisent des peptides ou des protéines comme antigènes pour induire une réponse immunitaire. Comme décrit précédemment, les antigènes protéiques peuvent être obtenus à partir de l'agent pathogène qui cause la maladie infectieuse en tant que source naturelle, soit sous leur forme entière, soit sous forme de produits dérivés fractionnés. Bien que les vaccins protéiques produits à partir d'agents infectieux naturels jouent toujours un rôle important, ils présentent certains inconvénients, car les processus de production et de purification sont coûteux, prennent du temps et nécessitent la croissance d'une grande quantité d'agents pathogènes (130).

En outre, certains virus ne peuvent pas être cultivés efficacement ou sont risqués à cultiver à grande échelle, ce qui rend difficile la production à partir de sources naturelles. Comme alternative aux sources naturelles, les vaccins à base de sous-unités protéiques peuvent également être produits sous forme de protéines hétérologues dans des systèmes recombinants. La production par le biais de systèmes d'expression bien établis, notamment les bactéries recombinantes, les levures, les cellules d'insectes ou les cellules de mammifères, est considérée comme plus rentable et plus sûre que les sources naturelles (130) .

2.4-Vaccins à base de vecteurs viraux :

Les vaccins à vecteur viral fonctionnent en clonant l'antigène d'intérêt dans un virus hétérologue qui servira de vecteur pour délivrer le gène étranger à l'intérieur des cellules hôtes, conduisant à son expression . Ils fournissent souvent une immunité de longue durée, comprenant des anticorps humoraux, des anticorps sécrétoires et des cellules T cytotoxiques . Les adénovirus sont les plus utilisés pour les vaccins humains car ils sont infectieux pour différents types de cellules, et ils présentent une expression efficace des transgènes, une croissance in vitro élevée, une absence d'intégration du génome et une stabilité génétique (130) En revanche, les Ads(adénovirus) sont auto-adjuvants, ce qui simplifie le processus de composition et de formulation du vaccin. Les Ads induisent intrinsèquement une réponse immunitaire innée de l'hôte en activant des capteurs cellulaires qui détectent les composants viraux (161).

Le nombre de vaccins à vecteur viral approuvés à ce jour pour un usage humain est encore limité. Le premier vaccin à base virale approuvé pour l'usage humain était Ervebo® (Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA), un vaccin contre Ebola (130) .

2.5-Pseudo-particules virales ou VLP :

Les particules de type viral (VLP : Virus-like particles) imitent le processus naturel d'auto-assemblage de la capside virale , par la technologie de recombinaison afin de générer des particules qui présentent des propriétés structurelles et antigéniques similaires à celles des virus authentiques (167) .

De petites particules subviraux peuvent également être construites en générant des protéines structurelles virales tronquées (168). Elles ressemblent à la taille et à la forme des virus mais ne contiennent pas de matériel génétique viral, ce qui signifie qu'elles ne sont pas infectieuses(169).

Les VLP offrent l'avantage d'être des systèmes d'affichage d'antigènes répétitifs et il a été démontré que les titres d'anticorps augmentent lorsque les antigènes sont affichés de manière répétitive (169,170) en raison d'une augmentation de la réticulation des récepteurs des cellules B conduisant à l'activation des cellules B. En outre, les VLP possèdent des

propriétés d'auto-adjuvantation en raison de leur structure particulière et de leur taille optimale pour l'absorption par les cellules présentatrices d'antigènes .(130) Elles sont donc traitées efficacement par les APC, ce qui entraîne l'activation des lymphocytes T et en fait un outil intéressant pour augmenter l'immunogénicité des antigènes(169) . Les VLP peuvent être des antigènes eux-mêmes, c'est-à-dire que la protéine qui s'assemble dans le VLP est l'antigène d'intérêt. C'est le cas des vaccins VLP tels que le VHB, le VPH et le VPC2.(130)

Les VLP sont généralement produites dans des bactéries, des levures ou des cellules d'insecte comme système d'expression (171) .

2.6-Stratégie combinée : les plasmoVLP :

Compte tenu du potentiel complémentaire de l'ADN et des VLP en tant que vaccins, des études ont cherché à concevoir une forme de vecteur unique qui serait dotée de leurs propriétés avantageuses respectives. Celles-ci ont conçu des plasmo-rétrovLP, c'est-à-dire des plasmides administrés comme vaccins à ADN qui expriment tous les composants pour coder l'antigène recombinant affiché sur des VLP à base de rétrovirus (rétrovLP). Cette stratégie combine la simplicité, la stabilité, la production à grande échelle et à faible coût des vaccins à ADN et les propriétés immunostimulantes des vaccins VLP (172) .

L'avantage de la formation des VLP a également été observé pour la génération des anticorps neutralisants et l'induction d'une immunité antivirale protectrice (173) , En outre des résultats confirment le potentiel des plasmo rétro VLP comme plateforme vaccinale pour susciter des réponses immunitaires cellulaires et humorales (172) .

Aujourd'hui, des études travaillent à appliquer la stratégie plasmo VLP pour des vaccinations préventives contre le VHC, le VIH et les infections *Influenza* (H5N1 et H1N1/2009) (173).

*Chapitre II : La vaccination
anti SARS-COV2 Et Les
complications Hématologiques
post Vaccination*

A/La vaccination anti SARS-COV2 :

I- Le Développement des vaccins COVID-19 :

Le développement d'un vaccin est un processus complexe qui peut prendre jusqu'à 8 ans avant d'être disponible pour la population. De plus, des protocoles stricts doivent être suivis pour garantir sa sécurité et son efficacité. Cependant, pour COVID-19, c'était complètement différent. Il existe une similarité génétique de 79,5 % entre le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 . Ainsi, les connaissances acquises lors des premières recherches sur cette famille de virus, qui ont débuté il y a près de vingt ans, sont avérées utiles pour développer des vaccins contre le SRAS-CoV-2 et bien sûr, pour les produire en un temps record. **La figure 24** présente un bref schéma de l'ensemble du processus de développement du vaccin et du vaccin COVID-19 (174) .

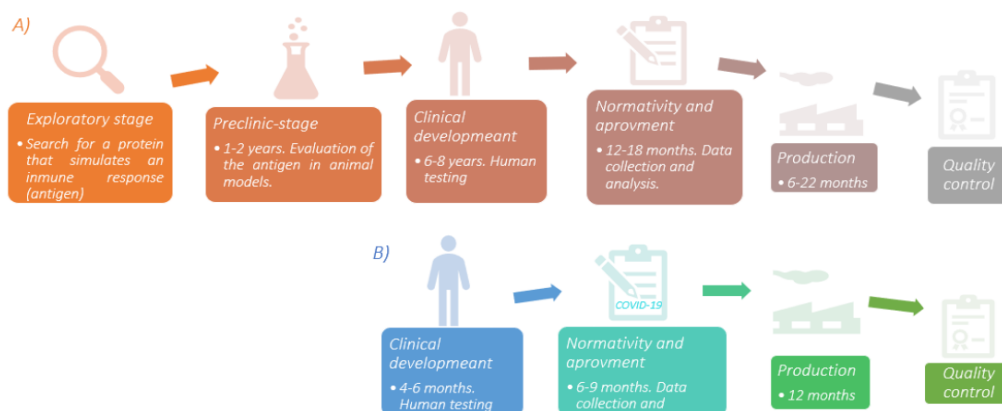


Figure 24: A) Diagramme séquentiel du processus de développement d'un vaccin. B) Le développement du vaccin COVID-19 est l'une des plus grandes réussites de l'histoire de la médecine (174).

Différentes approches ont été utilisées en parallèle pour fabriquer des vaccins COVID-19, notamment l'utilisation de vecteurs à base d'acide nucléique, de virus entiers (vivants-atténués et inactivés), de vecteurs viraux (réplicatifs et non réplicatifs), de nanoparticules de protéines recombinantes adjuvantes et de particules de type viral (VLP). Parmi les antigènes protecteurs du SARS-CoV-2, l'attention s'est principalement portée sur la protéine S native, qui est capable d'induire de puissants anticorps neutralisants, même si sa présentation au

système immunitaire diffère sensiblement entre les différentes catégories de vaccins . Cependant, de nouvelles preuves sont apportées quant aux rôles potentiels d'autres antigènes viraux non piquants plus conservés, tels que les protéines de la nucléocapside (N), qui pourraient représenter une innovation dans la lutte contre les variantes émergentes du SARS-CoV-2 et une source de vaccins universels offrant une immunité de longue durée (175).

De nombreux vaccins approuvés pour une utilisation d'urgence contre le COVID-19 contiennent des biomatériaux et des nanoparticules qui facilitent la délivrance et l'action du vaccin dans les cellules de l'hôte(175).

Depuis l'émergence de la pandémie, plusieurs vaccins ont été développés et ont reçu l'agrément de l'Autorisation d'utilisation en cas d'urgence (EUA) contre le SARS-CoV-2. Au 8 février 2021, on comptait 180 vaccins candidats et 33 vaccins approuvés contre l'infection par le SRAS-CoV-2 (175).

Plus de **12** milliards de doses du vaccin CoVs ont été administrées au 26 Octobre 2022, selon le tableau de bord CoVs de l'OMS . Les plateformes vaccinales les plus courantes pour le COVID-19, telles que l'ARNm, le vecteur viral, l'inactivé et la perfusion, sont présentées dans **la Figure 25** .

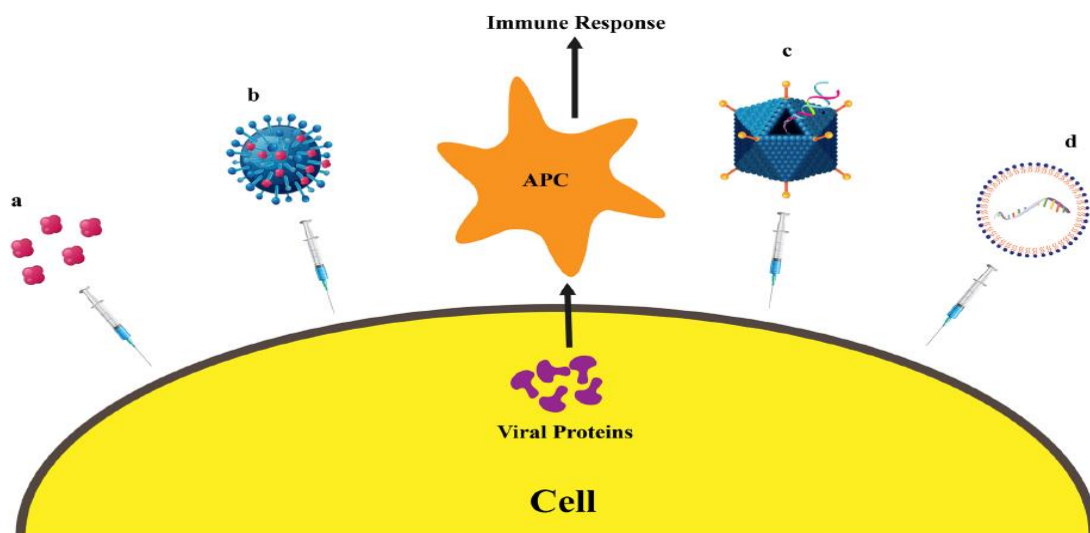


Figure 25: Les plateformes les plus courantes pour la vaccination contre le COVID-19. a) Sous-unités protéiques virales perfusion. b) Vaccin à base inactivée. c) Vaccin à base de vecteur adénovirus. d) ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (176) .

II-Différentes plateformes vaccinales :

Dans le monde entier, différents types de vaccins sont développés contre le COVID- 19, qui introduisent des antigènes dans le système immunitaire de diverses manières. Il s'agit notamment des vaccins affaiblis ou inactivés, des vaccins à vecteur viral, des vaccins à base de protéines et des vaccins à ARN et à ADN (177) .

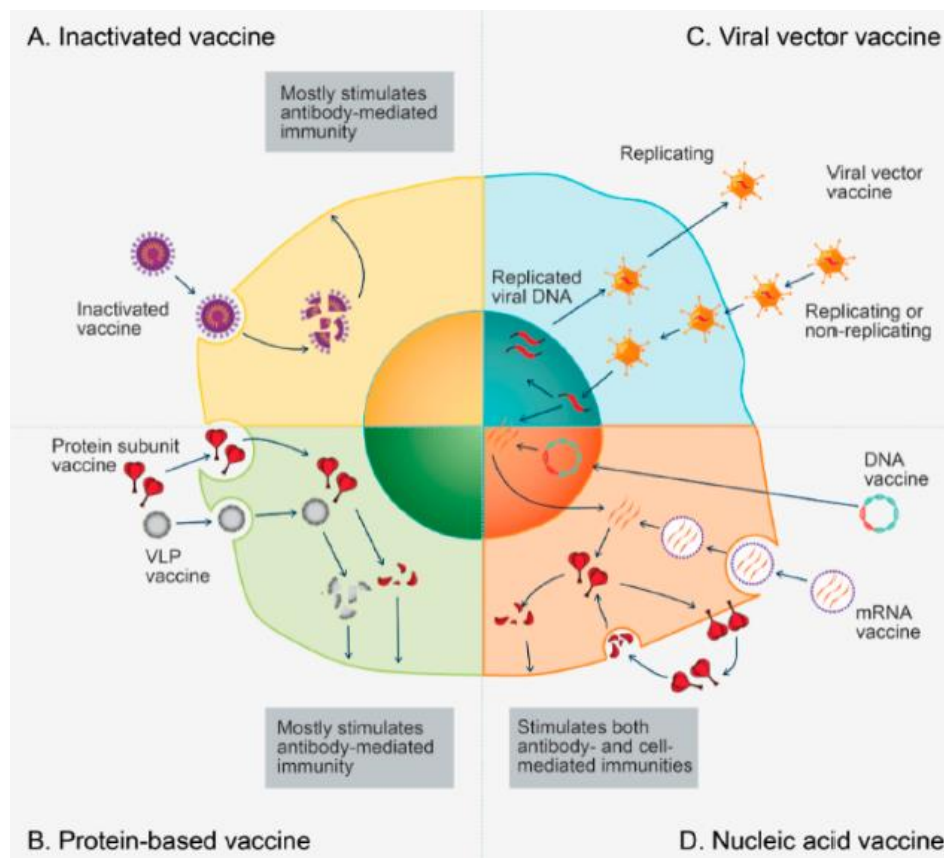


Figure 26: Les plateformes vaccinales et leurs modes de production d'immunogènes dans les cellules (178).

1-Vaccins à base d'ARNm :

Les vaccins à base d'ARNm fournissent une réponse immunitaire rapide grâce à la traduction rapide de l'antigène dans la cellule cible mais sont extrêmement sensibles à la dégradation car la structure monocaténaire de l'ARNm peut être rapidement dégradée par les ribonucléases (RNases) (179). L'utilisation d'agents complexants à base de nanoparticules, tels que des lipides et des polymères, permet d'améliorer la capacité des vaccins à ARNm à

délivrer l'ARNm dans le cytoplasme pour qu'il y soit traduit (180). Les vaccins à ARNm pourraient être utiles au développement de vaccins, car ils peuvent imiter des infections naturelles et stimuler le système immunitaire pour empêcher leur propagation (181). Certains des vaccins à base d'ARNm pour le traitement du COVID-19 sont les vaccins Comirnaty® (BNT162b2) et Moderna (ARNm-1273) (182).

1.1-Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer) :

Il s'agit d'un vaccin à ARN modifié par des nucléosides, formulé à l'aide de nanoparticules lipidiques, qui agit contre la protéine S du virus SARS-CoV-2. Ce vaccin permet à l'organisme de créer une réponse anticorps pour neutraliser le virus, qui dépend de la protéine S pour entrer via le récepteur ACE2 des cellules alvéolaires de type 2 (183).

➤ Efficacité :

Les résultats d'un essai d'efficacité pivot multinational, en cours, contrôlé par placebo, en aveugle, ont indiqué que les personnes âgées de 16 ans ou plus recevant deux doses du vaccin expérimental BNT162b2 (basé sur l'ARNm, BioNTech/Pfizer), lorsqu'elles sont administrées à 21 jours d'intervalle, confèrent une protection de 95 % contre le COVID-19 avec un profil de sécurité similaire à celui d'autres vaccins viraux(184). Après avoir accordé une première EUA(Le 11 décembre 2020), la FDA américaine a approuvé l'utilisation clinique du vaccin BNT162b2 pour prévenir le COVID-19 en août 2021.

➤ Efficacité contre les variants préoccupants du SRAS-CoV-2 :

Chez les habitants du Qatar, l'efficacité du BNT162b2 contre la souche Alpha (B.1.1.7) était de 87 % et de 75,0 % contre la souche Beta (B.1.351) (185). Tous les variants du SRAS-CoV-2 ont été efficacement neutralisés lors de l'examen in vitro de 20 échantillons de sang provenant de 15 patients de l'étude d'efficacité clinique du BNT162b2. Les souches B.1.1.7 et P.1 ont été neutralisées de manière à peu près comparable. La souche B.1.351 a été fortement neutralisée, mais moins que la variante B.1.1.7 du SRAS-CoV-2 (186). Des études cliniques de la vaccination BNT162b2 contre ces quatre VoCs du SRAS-CoV-2 sont en cours et les résultats sont attendus prochainement.

1.2-Vaccin RNAm-1273 (Moderna) :

Il s'agit d'un vaccin à base d'ARN messager (ARNm) modifié par des nucléosides et encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Il code pour la protéine spike pleine longueur stabilisée par préfusion du SRAS-CoV-2. Cette glycoprotéine spike modère la fixation des cellules hôtes. Elle est donc essentielle à l'entrée du virus et constitue la principale cible du vaccin. Le vaccin suscite une réponse vigoureuse en termes de liaison et de neutralisation des anticorps. Cela inclut également une réponse des cellules T CD4+ et des cellules T cytotoxiques CD8+ pour éliminer le virus (183).

➤ Efficacité :

Les résultats d'un autre essai multicentrique de phase 3, randomisé, en aveugle, contrôlé par placebo, ont démontré que les personnes qui ont été randomisées pour recevoir deux doses de vaccin mRNA-1273 (basé sur le mRNA, Moderna) administrées à 28 jours d'intervalle ont montré une efficacité de 94,1 % dans la prévention de la maladie COVID-19 et aucun problème d'innocuité n'a été noté en dehors des réactions locales et systémiques transitoires (187). Après avoir accordé une première EUA, la FDA américaine a approuvé l'utilisation clinique du vaccin mRNA-1273 pour prévenir la maladie COVID-19 en janvier 2022.

➤ Efficacité contre variants préoccupants du SRAS-CoV-2 :

On n'a pas déterminé l'efficacité de la vaccination par l'ARNm-1273 contre les mutations du SRAS-CoV-2. L'examen in vitro d'échantillons de sérum prélevés chez des personnes ayant reçu le vaccin ARNm-1273 dans le cadre d'une étude d'efficacité clinique a révélé que les mutations influençant le RBD de la souche B.1.1.7 n'avaient aucun impact significatif sur la neutralisation par les sérums prélevés chez les personnes ayant reçu le vaccin ARNm-1273. La recherche a révélé que les titres d'anticorps neutralisants contre B.1.1.7 +E484K, B.1.351, P.1, et B.1.427/B.1.429 ont également diminué. La variation de B.1.351 présentait une diminution des titres de neutralisation beaucoup plus faible que celle des autres souches (188).

2-Vaccins à base de vecteurs viraux :

Un vaccin basé sur un vecteur viral implique le clonage du gène qui code pour l'antigène pathogène dans des vecteurs viraux qui sont soit non-répliquants, soit répliquants (189). Un vaccin dérivé de vecteurs viraux peut être fabriqué rapidement sans adjuvant (190). Ad26.COV2.S, Covidshield et Sputnik V ont été fabriqués pour prévenir les infections à COVID-19 en utilisant une technologie virale.

2.1-Le vaccin Jonhson& Jonhson (Ad26.COV2-S):

Il s'agit d'un adénovirus humain recombinant non réplcatif de type 26 qui contient une protéine SARS-CoV-2S complète qui induit une réponse anticorps contre l'infection par le SARS-CoV-2. L'anticorps dirigé contre la protéine S empêche l'invasion du virus du SRAS-CoV-2 dans les cellules alvéolaires de type 2 des poumons, réduisant ainsi la gravité et la morbidité de l'infection (183).

Les avantages des vecteurs adénoviraux sont les qualités d'adjuvant, l'extensibilité et leur large tropisme tissulaire. En revanche, il est probable que le rythme de fabrication des vaccins soit plus lent dans le cadre d'une épidémie, comme la pandémie actuelle, car ces laboratoires doivent avoir un niveau de biosécurité 2. En outre, il existe la possibilité d'une immunité préexistante aux vecteurs viraux, ce qui diminue l'efficacité du vaccin. L'étude Oxford/AstraZeneca a pu surmonter cet inconvénient en utilisant l'adénovirus du chimpanzé (ChAdOx1) qui représente une alternative au vecteur Ad humain et ne présente pas d'immunité préexistante chez l'homme (183).

➤ Efficacité :

Un troisième vaccin Ad26.COV2.S pour la prévention du COVID-19 a reçu l'EUA de la FDA le 27 février 2021, sur la base des résultats d'un essai international multicentrique de phase 3, randomisé, contrôlé par placebo, qui a montré qu'une dose unique de vaccin Ad26.COV2.S conférait une efficacité de 73,1 % dans la prévention du COVID-19 chez les participants adultes qui avaient été randomisés pour recevoir le vaccin (191).

➤ **Efficacité contre les variants préoccupants du SRAS-CoV-2 :**

Une seule dose de ce vaccin confère une immunité continue contre le COVID-19 dans un grand nombre de pays, notamment au Brésil, qui présente une forte prévalence de variants de l'ascendance P.2, et en Afrique du Sud, qui présente une forte prévalence de variants de l'ascendance B.1.135. Il convient de noter que l'efficacité de la vaccination aux États-Unis était 1,3 fois supérieure à celle de l'Afrique du Sud (72 % contre 57 %) (192).

2.2-Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)

L'Université d'Oxford et la société pharmaceutique anglo-suédoise AstraZeneca se sont associées pour développer un vaccin à vecteur viral non répliquatif pour chimpanzé, anciennement connu sous le nom de ChAdOx1nCoV-19 et maintenant appelé AZD1222. Il est commercialisé et connu sous le nom de "Vaccin AstraZeneca" ou "Vaccin Covishield" s'il est fabriqué par le Serum Institute of India. Le "Covishield" est produit sur la base de la même technologie par le Serum Institute of India pour approvisionner les pays à revenu faible ou intermédiaire par le biais du COVAX (183).

➤ **Efficacité :**

L'analyse intermédiaire d'un essai de contrôle randomisé multicentrique en cours a démontré un profil d'innocuité acceptable et une efficacité clinique de 70,4 % contre le COVID-19 symptomatique après deux doses et une protection de 64 % contre le COVID-19 après au moins une dose standard(193). Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 a été approuvé ou a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence pour prévenir le COVID-19 dans de nombreux pays à travers le monde mais n'a pas encore reçu d'EUA ou d'approbation de la FDA pour une utilisation aux États-Unis.

➤ **Efficacité contre les variants préoccupants du SRAS-CoV-2 :**

Selon les résultats d'une étude multicentrique, à double insu et à contrôle aléatoire 33725432, une stratégie à double dose utilisant le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 n'a montré aucune immunité contre la souche B.1.1.350 du SRAS-CoV-2 COVID-19 légère à modeste. Les résultats d'une autre étude randomisée de contrôle du ChAdOx1 nCoV-19 ont indiqué que l'efficacité de la neutralisation contre la souche B.1.1.7 en laboratoire était réduite par rapport à la souche non-B.1.1.7 et que le rendement thérapeutique du B.1.1.7 était de 70,4 % contre 81,5 % pour la souche non-B.1.1.7 (194).

2.3-Le vaccin Sputnik (GAMALEYA) :

C'est un vaccin anti COVID-19 à vecteur viral non répliquatif (Adénovirus) développé par l'Institut de recherche Gamaleya, en Russie. Le Sputnik V également connu sous le nom de Gam-COVID-Vac, 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.

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

La meilleure réponse immunitaire se produit également environ deux semaines après la deuxième dose du vaccin, mais la durée de protection de ce vaccin, comme des autres vaccins, n'est pas encore connue (195). L'efficacité du vaccin est de 97,6% suivant des données sur l'incidence du coronavirus chez les Russes vaccinés avec les deux composants du médicament au cours de la période du 5 décembre 2020 au 31 mars 2021 (196).

Il est à noter que le vaccin russe Sputnik est interdit dans certains cas. Par exemple, ce vaccin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. En outre, les personnes ayant des antécédents de réactions allergiques graves et toute maladie aiguë avec ou sans fièvre peuvent se présenter pour ce vaccin environ deux semaines après leur guérison. D'autre part, le vaccin n'est pas autorisé pour les personnes âgées de moins de 18 ans. En outre, les personnes qui souffrent d'effets secondaires graves après la première dose de ce vaccin, tels que l'anaphylaxie ou une réaction allergique grave, des convulsions et une fièvre supérieure à 40 degrés, ne peuvent pas recevoir la deuxième dose du vaccin (195).

➤ **Efficacité contre les variants préoccupants du SRAS-CoV-2 :**

Le vaccin Spoutnik V est efficace contre la nouvelle souche de coronavirus, selon une recherche du Centre Gamaleya, dont les résultats ont été publiés dans la principale revue professionnelle internationale Vaccines. La vaccination avec le médicament produit des anticorps neutralisants qui protègent également contre de nouvelles souches, notamment Alpha B.1.1.7 (découvert pour la première fois au Royaume-Uni), Beta B.1.351 (découvert en

Afrique du Sud), Gamma P.1 (découvert au Brésil) , Delta B. 1.617.2 et B.1.617.3 (trouvé en Inde) et des variantes des souches B.1.1.141 et B.1.1.317 trouvées à Moscou, qui sont liés par un domaine de liaison au récepteur cellulaire (RBD) causé par mutation (197).

3-Vaccins à virus inactivé :

La culture d'un virus et son inactivation à l'aide d'un produit chimique qui permet l'expression stable des épitopes antigéniques natifs peuvent être utilisées pour fabriquer un vaccin viral inactivé (198). Les virus morts sont utilisés comme immunogène dans le vaccin inactivé pour stimuler les réponses immunitaires. La conception de virus inactivés est probablement plus sûre, mais elle ne procure généralement qu'une immunité de courte durée et nécessite des rappels fréquents (199). Les vaccins développés par Sinovac, Sinopharm et Bharat Biotech sont présentés ci-dessous.

3.1-BBIBP-CorV Vaccine-Sinopharm :

Le vaccin BBIBP-CorV est un vaccin viral inactivé développé par Sinopharm en collaboration avec l'Institut des produits biologiques de Pékin et le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies. Il a été mis au point par culture du virus sur des cellules Vero et inactivation supplémentaire à l'aide de Beta-propiolactone. L'hydroxyde d'aluminium a été utilisé comme adjuvant, comme dans le vaccin inactivé contre la polio. Chaque seringue préremplie contient une dose de 0,5 ml dans une solution saline stérile tamponnée au phosphate. L'administration nationale chinoise des produits médicaux a autorisé son utilisation le 31 décembre 2020. Des études ont prouvé que ce vaccin était hautement protecteur contre le COVID-19 avec une bonne stabilité génétique. Il est recommandé pour les personnes âgées de 18 ans et plus et administré en deux doses dans le muscle deltoïde à 3 ou 4 semaines d'intervalle (200).

L'efficacité globale s'est avérée être de 79%, et le vaccin peut être conservé entre 2 et 8°C . La douleur au site d'injection, la fatigue, la douleur, la léthargie et les maux de tête sont les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (200).

3.2-CoronaVac Vaccine-Sinovac Biotech :

CoronaVac est un vaccin viral inactivé mis au point par Sinovac Biotech, (Beijing, Chine) et commercialisé sous le nom de CoronaVac ou PiCoVacc. Il a été mis au point en cultivant le SRAS-CoV 2 dans des cellules de rein de singe vert africain (cellules Vero), puis en les inactivant avec de la β -propiolactone, qui a ensuite été mélangée à de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. Il n'est pas nécessaire de le congeler, et il peut être conservé de manière stable à 2-8 °C pendant 3 ans maximum. Il peut être associé à d'autres vaccins, tels que les vaccins ARNm COVID-19 (Pfizer ou Moderna) ou les vaccins vecteurs COVID-19 (COVISHIELD ou Janssen). Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 6 février 2021, par l'administration nationale chinoise des produits médicaux (NMPA). Il a montré une efficacité de 83,5% après 14 jours ou plus à partir de la deuxième dose. Il implique deux administrations de 0,5 ml dans le muscle deltoïde à 2-4 semaines d'intervalle entre la première et la deuxième dose. Les effets secondaires comprennent des maux de tête, de la fatigue, des douleurs musculaires et des vomissements (200).

3.3-Covaxin (BBV152) Vaccine-Bharat Biotech :

Bharat Biotech a développé Covaxin, le vaccin indigène indien contre le COVID-19, en partenariat avec le Conseil indien de recherche médicale-Institut national de virologie . Le 3 janvier 2021, le contrôleur général des médicaments de l'Inde (DCGI) a approuvé l'utilisation de Covaxin pour prévenir le COVID-19 . Le Covaxin a été fabriqué en inactivant le virion entier avec Betapropiolactone Le vaccin n'est disponible que pour les personnes âgées de plus de 18 ans et doit être administré en deux doses de 0,5 ml chacune, avec un intervalle de 28 jours entre la première et la deuxième dose. Il ne nécessite pas de stockage au-dessous de zéro, ne doit pas être reconstitué et est disponible en flacons multidoses. Le médicament est administré par voie intramusculaire et est stable à des températures allant de 2 à 8 °C. Il s'est également avéré efficace contre les variantes Delta (B.1.617.2) et Beta (B.1.351). Son efficacité est de 77,8%, avec des effets secondaires **légers** (200).

4-Vaccins à base de sous-unités protéiques :

Un vaccin basé sur des sous-unités protéiques est constitué de fragments pathogènes antigéniques et est généralement fabriqué à l'aide de protéines recombinantes ou de peptides synthétiques. Ils sont sûrs, efficaces, spécifiques à la cible, neutralisent l'antigène et augmentent l'immunogénicité. Le NVX-CoV2373 est un tel vaccin à base de sous-unités protéiques pour le traitement du COVID-19(200).

NVX-CoV2373-Novavax :

Le vaccin NVX-CoV2373, fabriqué par Novavax utilise une protéine S longue génétiquement modifiée au lieu de la protéine S de type sauvage et contient l'adjuvant Matrix M de Novavax, qui est une combinaison de molécules lipidiques et de saponines pour stabiliser la structure et renforcer l'immunité. Il est vendu sous les noms de marque Nuvaxovid et Covovax . Ce vaccin peut être administré aux personnes âgées de plus de 18 ans et est administré en deux doses (0,5 ml chacune) à un intervalle de 21 jours. Il a été démontré que l'efficacité était d'environ 89,7 % contre la maladie COVID-19, et qu'elle était de 96,4 % contre les variantes non B.1.1.7. Le vaccin peut être conservé à 2-8 °C. La sensibilité au point d'injection, la fatigue, les frissons, la fièvre, les rougeurs, les maux de tête et les douleurs musculaires sont quelques-uns des effets secondaires courants de ce vaccin (200).

5-Vaccins à base d'ADN :

Le gène codant pour les antigènes immunogènes est transmis aux cellules hôtes par l'ADN plasmidique dans un vaccin à ADN. Ces vaccins sont généralement sûrs, mais leur immunogénicité tend à être plus faible. Par conséquent, ils nécessitent souvent une optimisation de la séquence, l'utilisation d'adjuvants ou le recours à des techniques d'immunisation combinée (200).

Le vaccin Zyvox-D est l'un des vaccins à base d'ADN utilisés pour traiter la maladie COVID-19.

ZyCoV-D Vaccine-Cadila Healthcare :

La société pharmaceutique Cadila Healthcare, basée à Ahmedabad, a développé le vaccin Zyvox-D en Inde en association avec le Conseil d'assistance à la recherche de l'industrie biotechnologique. Il s'agit du premier vaccin au monde basé sur un plasmide d'ADN. Il est composé du vecteur plasmidique d'ADN pVAX1 qui exprime la protéine S du SRAS-CoV2 et le peptide de signalisation des IgE . Il s'agit du premier vaccin COVID-19 sans aiguille en Inde et il est autorisé pour une utilisation d'urgence. Le vaccin ZyCoV-D est recommandé pour les jeunes de la tranche d'âge 12-18 ans. Il est administré en trois doses de 0,5 ml chacune à 28 jours d'intervalle et son taux d'efficacité est de 66,6 %. Les effets secondaires les plus courants sont les suivants : douleurs corporelles, nausées, rougeurs, fièvre légère et vomissements (200).

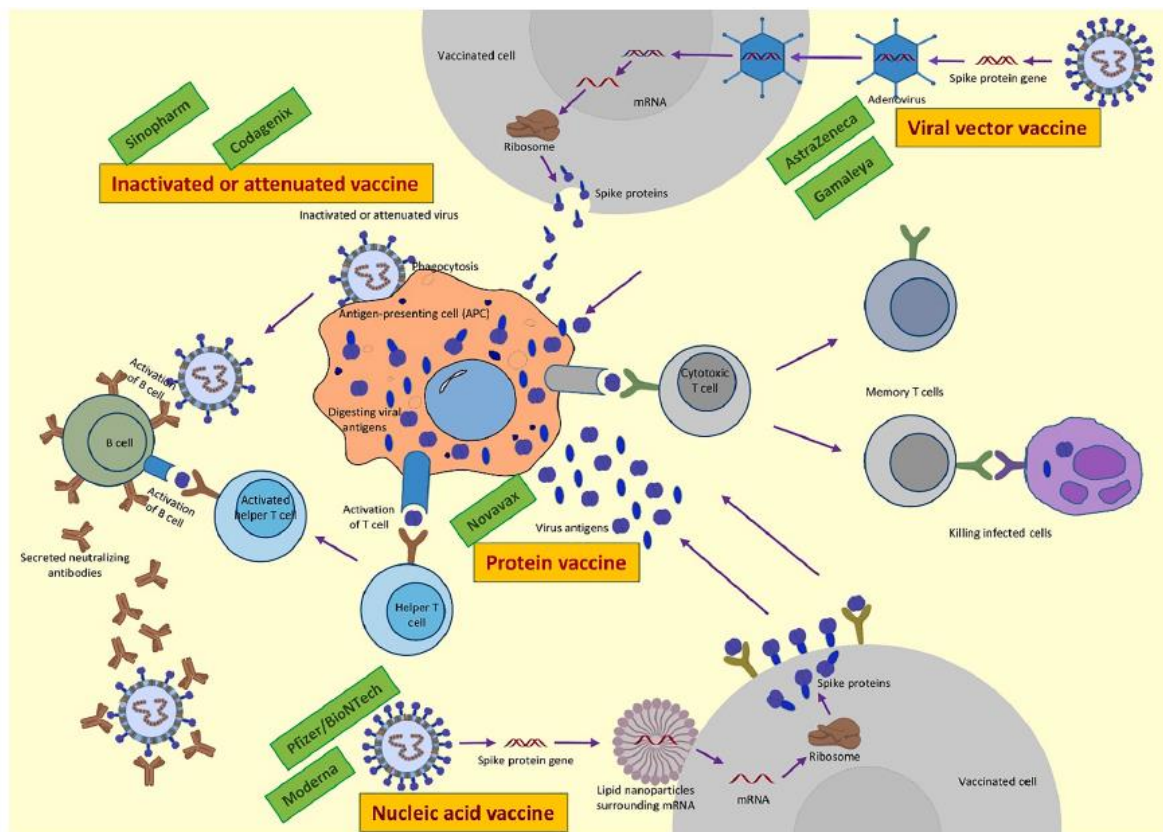


Figure 27: Les mécanismes moléculaires de différents types de vaccins COVID-19 (201).

III-Vaccination anti COVID-19 au Maroc :

Le Maroc a lancé sa campagne de vaccination le 28 janvier 2021. Le principal défi pour sortir de la crise sanitaire est d'atteindre une immunité protectrice individuelle et collective suffisante pour limiter la propagation du SRAS-CoV-2 et d'envisager un assouplissement des restrictions.

Au niveau marocain ; on a 4 plateformes vaccinales utilisées dans la stratégie nationale de la vaccination Covid19 : SINOPHARM(vaccin inactivé), ASTRAZENECA(vaccin à vecteur viral), JANSSEN(vaccin à vecteur viral) et Pfizer-BioNTech(vaccin à ARNm). Dont les données de vaccination depuis le début de la campagne jusqu'au 03 janvier 2023 sont illustrés dans **le tableau VII** .

Tableau VII: bulletin officiel du nombre des bénéficiaires de la vaccination anti-COVID-19 jusqu'au 03 Janvier 2023 (202).

الحملة الوطنية للتلقيح ضد السارس كوف – 2 National anti-SARS-CoV-2 vaccination campaign Campagne nationale de vaccination anti-SARS-CoV-2			
المستفيدون والمستفيدات من التلقيح Recipients of vaccination Bénéficiaires de la vaccination			
الجرعة الرابعة 4th Dose	الجرعة الثالثة 3rd Dose	الجرعة الثانية 2nd Dose	الجرعة الأولى 1st Dose
58 371	6 868 642	23 418 857	24 918 078

IV-Effets secondaires de Vaccination Covid19 :

Le développement d'un vaccin COVID-19 a été considéré comme une stratégie essentielle pour mettre fin à la pandémie. L'acceptation du public, quant à elle, repose sur les idées et les perceptions des gens à l'égard de la vaccination (203). Les effets indésirables du vaccin COVID-19 jouent un rôle essentiel dans la confiance du public envers la vaccination et sa technique d'administration(204).

Auparavant, les recherches sur l'innocuité des vaccins provenaient uniquement d'études parrainées par les fabricants, mais de nombreuses autres études transversales basées sur des enquêtes dans le monde entier ont contribué à la production de rapports sur l'innocuité des vaccins (204). Les types de vaccins COVID-19 et leurs effets secondaires (ES) sont illustrés dans la figure 28 .

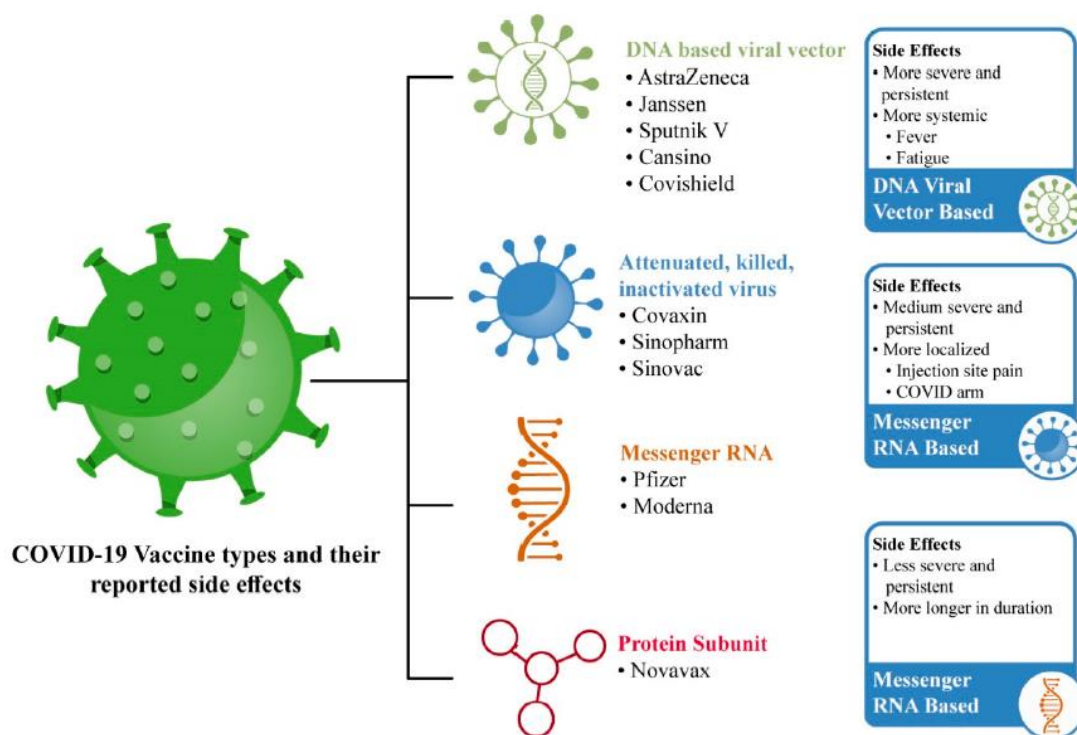


Figure 28: Vaccinations COVID-19 les plus utilisées et leurs ES fréquemment rapportés (205).

1/Vaccins à base d'ARN messenger COVID-19 :

La FDA a accordé une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) à deux vaccins ARNm à deux doses : BNT162b2 de Pfizer-BioNTech, pour les personnes âgées de 16 ans et mRNA-1273 Moderna pour les personnes âgées de 18 ans (206). Tous deux ont été considérés comme sûrs pendant la grossesse(207). Les vaccins à ARN messenger génèrent des effets indésirables systémiques plus légers et moins fréquents, mais des ES plus localisés (208,209).

1.1-Vaccination Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19:

Des millions de personnes dans le monde ont été vaccinées avec le vaccin Pfizer-BioNTech . Le vaccin Pfizer-BioNTech (BNT162b2) a montré une bonne sécurité et une bonne efficacité dans les essais de phase 3 et réduit les risques d'infection par le SRAS-CoV-2 après environ 12 jours de vaccination . Le vaccin Pfizer-BioNTech a été associé à des taux considérablement plus élevés d'effets indésirables de toutes sortes . Une sélection des effets secondaires(ES) mineurs , qui ont été mis en évidence dans onze études sur le vaccin Pfizer-BioNTech ; huit études ont rapporté des maux de tête ; sept études ont rapporté une faiblesse/fatigue et une myalgie/douleur musculaire/corporelle ; six études ont rapporté une douleur locale au site d'injection/à l'épaule, des frissons/une sensation de froid et de la fièvre ; quatre études ont rapporté une hypertrophie des ganglions lymphatiques et une douleur articulaire/arthralgie ; trois études ont signalé des nausées/vomissements/perturbations gastro-intestinales ; une étude a fait état d'éruptions cutanées urticariennes/morbilliformes, de faiblesse, d'engourdissement des mains, de lésions des muqueuses, de troubles du goût, de brûlures de la peau, d'éruptions cutanées, de réactions allergiques, de toux sèche, de maux de gorge, de brouillard cérébral et de diminution de la qualité du sommeil. D'autre part, la prévalence d'ES majeurs ou complexes a également été signalée dans ces neuf études, dont une étude qui a fait état de réactions cutanées indésirables, à savoir , des engelures ; un zona, un herpès simplex, un pityriasis rosé, etc. ; deux études qui ont signalé des réactions allergiques graves comme l'anaphylaxie ; une étude qui a signalé des événements thromboemboliques comme un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire, une hypertension aiguë (plus de 210/105 mm Hg) et une paralysie de Bell. Des rapports de cas cliniques ont rapporté des complications qui pourraient avoir été liées à la vaccination Pfizer. Parmi ces cas, huit appartiennent à l'apparition d'un zona ophtalmique aigu/réactivation du virus varicelle-zona/zona (herpès zoster) ; trois appartiennent à la maladie lymphoproliférative et aux réactions indésirables auto-immunes (auto-anticorps cytoplasmique anti neutrophile et thrombocytopénie immunitaire sévère) ; deux cas concernent une thrombocytopénie immunitaire aiguë ; et un cas implique une complication clinique pour la cardiomyopathie takotsubo, les neuropathies crâniennes multiples et le syndrome de Guillain-Barré (205).

1.2-Vaccination Moderna (ARNm-1273) COVID-19 :

Le vaccin Moderna, similaire au vaccin Pfizer, a été approuvé par la FDA lors de ses premiers essais cliniques d'efficacité . Les ES enregistrés pour cette vaccination sont raisonnablement similaires à ceux rapportés pour d'autres vaccins . Les ES mineurs de Moderna les plus rapportés sont les suivants : douleur au point d'injection, céphalées, fatigue, douleurs musculaires, malaise, frissons, douleurs articulaires, lésions des muqueuses, paresthésie buccale, troubles du goût, prurit, éruption cutanée, sensations de démangeaison dans la bouche et la gorge, sensations de fermeture de la gorge, spasmes musculaires, anorexie, diminution de la qualité du sommeil, diarrhée, bouffées vasomotrices, raideur nasale et symptômes respiratoires. Des réactions locales au site d'injection, telles que des éruptions urticariennes et des éruptions morbilliformes, ont également été rapportées. Des rapports de cas cliniques ont rapporté des complications qui pourraient avoir été liées à la vaccination Moderna. Parmi ceux-ci, on compte deux cas de réactions d'hypersensibilité sévères avec prurit généralisé, urticaire, tachycardie, urticaire thoracique et cervicale, et léger œdème du visage ; deux complications de réactivation de l'herpès zoster ophtalmique (HZO) ; un cas de purpura thrombocytopénique idiopathique ; quatre cas de bras COVID avec plaques érythémateuses ; trois complications rénales aiguës avec glomérulonéphrite et protéinurie ; deux cas d'encéphalopathie ; et un cas de thrombocytopénie immunitaire aiguë avec pétéchies généralisées (205).

2/Vaccins à base de vecteurs viraux :

Les adénovirus non répliqués utilisés dans les vaccins à base de vecteurs viraux sont sans danger pour l'homme. La prévalence de l'ES systémique était plus élevée dans le vaccin AZD-1222 que dans les vaccins Sputnik V et Covaxin (210).

2.1-Vaccination AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19:

Le vaccin AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) a montré une bonne sécurité et une bonne efficacité lors des essais de phase 3 et réduit les risques d'infection par le SRAS-CoV-2 après environ 12 jours de vaccination . Le vaccin AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) a été associé à une thrombose avec syndrome de thrombocytopénie (STT) chez 3/100 000

personnes, avec des taux de mortalité élevés signalés dans de nombreux pays. En Australie, les risques potentiels du vaccin AZD1222 chez les jeunes adultes qui ont peu de chances de mourir du COVID-19 peuvent l'emporter sur les avantages . Une sélection des ES mineurs qui ont été mis en évidence dans cinq études sur le vaccin d'AstraZeneca. Les cinq études ont fait état de céphalées et des myalgies; quatre études ont rapporté une faiblesse/fatigue, des frissons, des nausées, des diarrhées ; trois études ont rapporté des douleurs locales au site d'injection/à l'épaule et de la fièvre ; deux études ont rapporté des douleurs articulaires et une tachycardie ; et une étude a rapporté une toux sèche, un essoufflement, un écoulement nasal, un gonflement de l'aisselle, des ecchymoses, une éruption cutanée, des réactions allergiques, des feutres rouges sur le visage, la peau, des lésions de la muqueuse buccale et des troubles du goût. Les ES sévères rapportés dans ces études étaient une hypotension sévère, des douleurs corporelles généralisées, un essoufflement et une fièvre avec une température supérieure à 39°C. Une étude a présenté deux cas cliniques de myélite transverse, un trouble neurologique qui pourrait avoir été lié à la vaccination par AstraZeneca (205).

2.2-Covishield (AZD1222) :

Covishield est un vaccin contre le COVID-19 développé en Inde. Le Covishield est actuellement utilisé et son efficacité est de près de 90%. Il a été développé par Oxford-AstraZeneca et est fabriqué par le Serum Institute of India (SII) à Pune, Maharashtra. Il utilise la même technologie que celle qui a été utilisée pour développer des vaccins contre des virus comme Ebola, un adénovirus de chimpanzé, à savoir le ChAdOx1. Cette technologie a été modifiée pour transporter la protéine de pointe COVID-19 dans les cellules humaines. Une étude d'enquête basée sur le web a rapporté les ES du vaccin Covishield. Les principaux effets indésirables étaient une fièvre légère (28,91 %), une myalgie (26,43 %), un rhume et une toux (8,16 %), un mal de tête (6,74 %) et une douleur locale au point d'injection (3,37 %). Les ES moins fréquents comprenaient la fatigue, la diarrhée, la rigidité, les douleurs articulaires et les nausées. Seuls 0,70 % des receveurs ont déclaré des symptômes graves lors de l'admission et de l'observation en milieu clinique (211).

2.3-Vaccin COVID-19 de Janssen (Ad26.COV2.S):

Le vaccin de Janssen est basé sur la modification génétique d'adénovirus inactivés par la suppression du gène E1, qui est remplacé par le gène spike . Une étude basée sur le Système de notification des événements indésirables liés aux vaccins (VAERS) a rapporté 64 événements liés à l'anxiété. Les autres ES comprenaient la tachycardie, l'hyperventilation, la dyspnée, les douleurs thoraciques, la paresthésie, la sensation de tête légère, l'hypotension, les maux de tête, la pâleur ou la syncope et l'évanouissement. Trois cas cliniques de thrombocytopénie immunitaire (PTI) grave, de réaction indésirable cutanée grave et de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été signalés parmi les principales complications (205).

2.4-Vaccination Spoutnik V (Gam-COVID-Vac) COVID-19:

Le premier vaccin autorisé en Russie a été développé et fabriqué entièrement dans le pays. Sputnik V a été enregistré sous le nom de Gam-COVID-Vac par le ministère russe de la Santé en août 2020, et il a été livré dans 61 pays dans le monde depuis décembre 2020. Les ES de Sputnik V qui sont indiqués dans différentes Etudes : douleurs au point d'injection, fatigue, de maux de tête, de gonflement, de frissons et de fièvre, ainsi des douleurs musculaires, douleurs articulaires, nodules ou ganglions lymphatiques, diarrhée de nausées, vomissements, rougeurs et de prurit. En outre une étude a fait état de somnolence, malaise et d'insomnie (205).

3/ Vaccins COVID-19 inactivés :

3.1-Vaccin Covaxin (BBV152) :

L'Inde a produit un vaccin COVID-19, le COVAXIN, qui est un vaccin inactivé produit par la plateforme technologique Whole-Virion Inactivated Vero Cell-derived.. Il a autorisé les essais cliniques de phase I et II chez l'homme en juillet 2020. L'efficacité du vaccin Covaxin est de près de 81 % (211). Des douleurs locales au point d'injection, de la fatigue, des douleurs musculaires et de la fièvre ont été décrites dans une seule enquête sur les ES d'une dose de Covaxin (210) .

3.2-Sinovac :

L'ES local le plus fréquent, 54,6 %, était la douleur, tandis que les ES systémiques les plus fréquents étaient la fatigue 39,2 % et les maux de tête 34,1 %. Deux tiers des personnes vaccinées ont signalé au moins un SE local ou systémique, les femmes et les personnes de moins de 35 ans étant les plus touchées. Les personnes qui travaillaient plus de 8 heures par jour ont ressenti de façon plus aiguë les effets indésirables locaux du vaccin, tels que l'augmentation de la faim et de la lassitude (212). Un cas clinique d'exacerbation aiguë et sévère de l'asthme a été signalé comme un effet indésirable possible de la vaccination Sinovac COVID-19.

3.3-Sinopharm (BBIBP-CorV/Vero Cells) Vaccination COVID-19 :

Le vaccin de Sinopharm est un vaccin viral inactivé complet fabriqué à partir de cellules Vero.

Les ES post-vaccinaux de Sinopharm restent modestes et prévisibles pour la première et la deuxième dose, sans aucun cas d'hospitalisation, ce qui contribue à réduire l'hésitation vaccinale. Les personnes ayant reçu le vaccin Sinopharm ont présenté des effets indésirables de plus longue durée. La majorité de ces effets indésirables sont mineurs et curables . Il y avait des études qui ont documenté les ES de Sinopharm : six études ont fait état de céphalées ; cinq études ont fait état de fatigue ; trois études ont fait état de douleurs au point d'injection, de douleurs corporelles ou musculaires ; cinq études ont fait état de céphalées ; quatre études ont fait état de fièvre ; deux études ont fait état de myalgie, de toux, de grippe ou d'écoulement nasal, d'essoufflement, de douleurs abdominales et de diarrhée ; une étude a fait état de vertiges, de lassitude, d'ecchymoses multiples avec saignement productif, de gonflement des jambes et des bras, de douleurs thoraciques, de frissons, de douleurs aux bras, de sensibilité, de léthargie, de frissons et de rigidité, de malaise, de myalgie, d'arthralgie, de douleurs articulaires, de maux de gorge, de nausées, d'anxiété et d'étourdissements. Sept cas cliniques d'effets indésirables oculaires (épislérite, sclérite antérieure, neurorétinopathie maculaire aiguë, maculopathie moyenne aiguë, liquide sous-rétinien) ; un cas d'uvéite antérieure associée à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) ; et un cas d'uvéite antérieure bilatérale avec réduction de l'acuité visuelle dans les deux yeux ont été documentés dans la littérature (205).

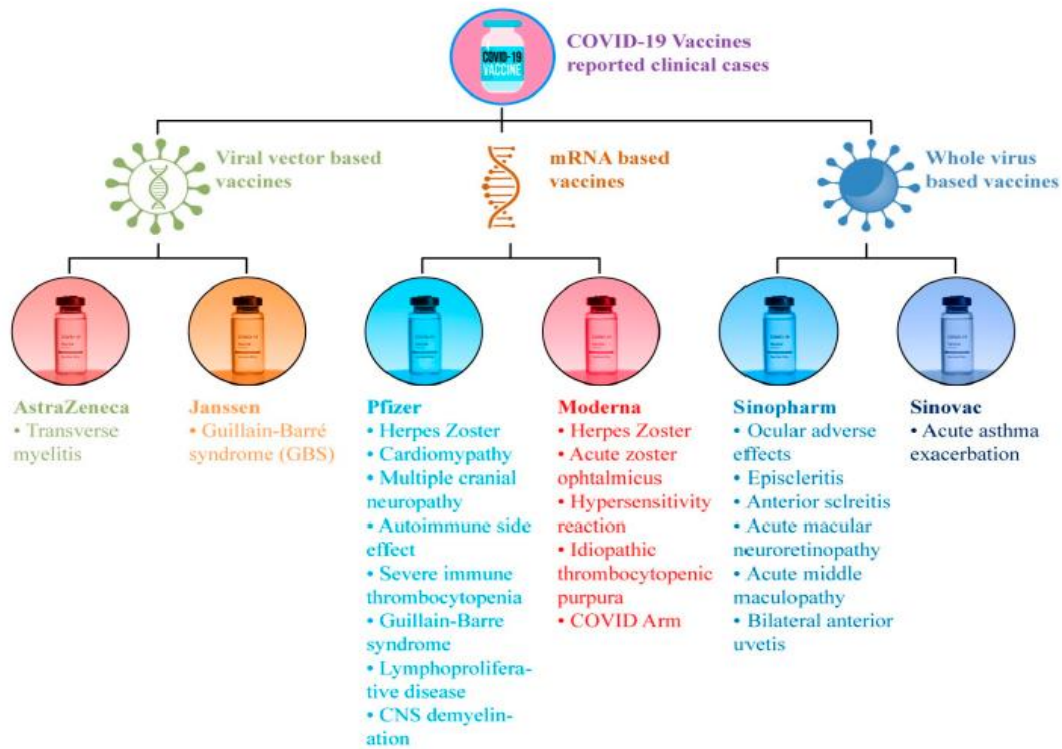


Figure 29: Les cas cliniques d'effets indésirables après la vaccination par COVID-19 (205).

V-Planification des doses de rappel : Pourquoi, qui, quand :

En dehors des patients immunodéprimés, qui ont besoin d'une troisième dose pour compléter le cycle primaire, une dose de rappel est nécessaire pour renforcer la protection contre l'infection et la maladie chez les personnes vaccinées quelques mois auparavant. En fait, les taux d'infection par le SRAS-CoV-2 et de COVID-19 grave semblent augmenter en fonction du temps écoulé depuis la vaccination, ce qui suggère un effet important de la baisse de l'immunité. En particulier, après que la variante Delta est devenue prédominante, la protection contre l'hospitalisation est généralement restée élevée plus de 6 mois après la primo vaccination, tandis que la protection contre l'infection a eu tendance à diminuer jusqu'à moins de 50 % ; cependant, avec la variante Delta, la réduction de l'efficacité du vaccin au fil du temps était probablement principalement due à la baisse de l'immunité plutôt qu'à un échappement immunitaire (213). donc une troisième dose est nécessaire pour maintenir la protection (**figure 30**), selon le Center for Disease Control and Prevention (CDC) et l'école de médecine Johns Hopkins (214,215).

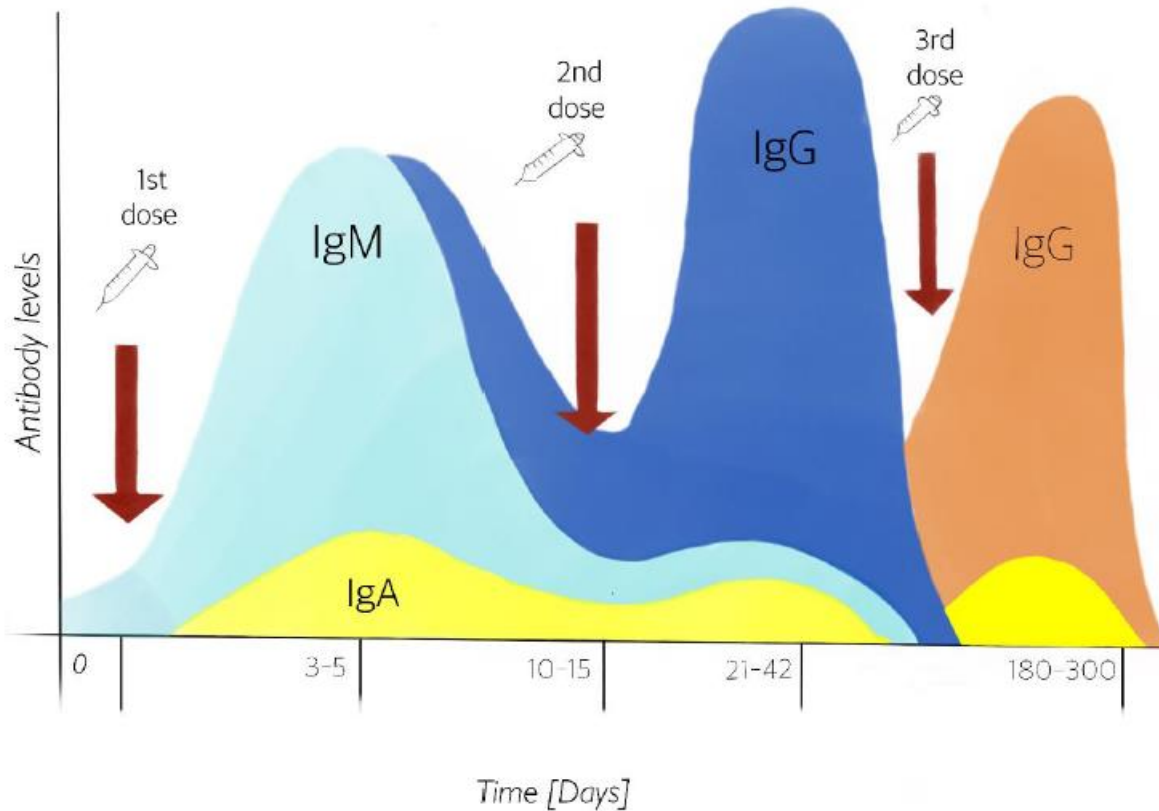


Figure 30: Production d'IgM et d'IgG dans le sérum, et d'IgA dans les anticorps de surface des muqueuses à partir de la première et de la deuxième dose, simulant une première exposition à l'agent pathogène et sa mémoire immunitaire. La stimulation des anticorps IgA a été démontrée après la première dose de vaccination (216). La troisième dose garantit le maintien de la protection après six mois .

Des études menées à l'époque pré-Omicron ont toutefois montré qu'une dose de rappel (troisième dose) pouvait restaurer l'efficacité du vaccin, en réduisant les taux de COVID-19 confirmés et de maladie grave également chez les personnes âgées déjà vaccinées avec deux doses . Par rapport à la deuxième dose, l'efficacité du vaccin après la troisième dose a été estimée à 93 % contre l'hospitalisation, 92 % pour la maladie grave et 81 % pour le décès (213).

En raison du potentiel d'évasion immunitaire plus élevé de la variante Omicron, l'effet de la baisse de l'immunité est susceptible d'être amplifié, bien que la protection contre l'hospitalisation et la maladie grave puisse être conservée. Une dose de rappel du vaccin à ARNm semble augmenter l'activité neutralisante contre la variante Omicron, ce qui accroît la protection contre la maladie symptomatique et/ou l'hospitalisation ; toutefois, la protection contre l'infection symptomatique Omicron est plus faible que dans le cas de Delta, et l'effet pourrait diminuer avec le temps (213).

Les vaccins adaptés seront probablement disponibles à la fin de l'été 2022. Une nouvelle dose de rappel (dite quatrième dose) peut restaurer les niveaux d'anticorps, augmentant ainsi l'efficacité contre tous les résultats liés au COVID-19 ; cependant, la protection contre l'infection semble être de courte durée (213).

B/Troubles hématologiques auto-immuns consécutifs à la vaccination par le COVID-19 :

Les effets indésirables(EI) hématologiques consécutifs à l'exposition au vaccin contre le SRAS-CoV-2 sont rares et peuvent être classés en trois catégories : exacerbations de l'auto-immunité, EI secondaires à des réactions allergiques et syndromes inflammatoires déclenchés par l'activation du complément(217). Les phénomènes auto-immuns hématologiques d'apparition récente, en particulier ceux impliquant les plaquettes, font partie des EI qui ont fait l'objet d'une attention accrue. De plus en plus de rapports font état d'un purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI), d'une thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par la vaccination (VITT), d'un purpura thrombotique thrombocytopénique immunitaire (PTTi), d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI), d'un syndrome d'Evans, d'une anémie aplastique, d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), d'un SAPL catastrophique (CAPS) ou de troubles de la coagulation acquis, suite à la vaccination par COVID-19. **Le tableau VIII** montre les cas documentés de certaines de ces entités dans l'Union européenne, au Royaume-Uni et au Canada jusqu'en mars 2022 (218–220).

Leur incidence extrêmement faible nous empêche de comprendre complètement si les manifestations auto-immunes sont simplement une coïncidence ou si elles sont causées par les composants actifs ou les excipients des vaccins (221). Les connaissances actuelles sur l'association entre les vaccins COVID-19 et les troubles hématologiques auto-immuns sont examinées ci-dessous.

Tableau VIII: Incidence des EI hématologiques auto-immunes suite à la vaccination par COVID-19 jusqu'en mars 2022 :

Vaccin	Doses n	PTI n (inc)	PTT n (inc)	ES n (inc)	AHAI n (inc)
BNT162b2	770 897 374	424 (0.55)	89 (0.11)	10 (0.01)	124 (0.16)
mRNA-1273	203 315 870	24 (0.12)	38 (0.19)	7 (0.03)	46 (0.23)
ChAdOx1 nCoV-19	120 953 207	254 (2.10)	51 (0.42)	5 (0.04)	123 (1.02)
Ad26.CoV2.S	19 219 676	13 (0.68)	14 (0.73)	0 (0)	4 (0.21)

Le nombre d'EI hématologiques auto-immunes correspondant à l'Union européenne, au Royaume-Uni et au Canada jusqu'en mars 2022 est indiqué(218–220). AHAI : anémie hémolytique auto-immune ;ES :Le syndrome d'Evans Inc : incidence par million de doses ; PTI : thrombocytopénie immunitaire ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique.

I-Risque de PTI secondaire :

1-PTI et Perspective historique :

Le purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI), également appelé purpura thrombocytopénique idiopathique ou thrombocytopénie immunitaire, est une maladie à médiation immunitaire caractérisée par une diminution de la numération plaquettaire, secondaire à une altération de la production de plaquettes et à la destruction des plaquettes en circulation. En fonction de la gravité de la thrombocytopénie, les patients présentent un risque accru d'hémorragie, qu'il s'agisse d'une hémorragie cutanéomuqueuse, se manifestant par des ecchymoses sur la peau, des pétéchies, des saignements des gencives, ou des hémorragies potentiellement mortelles (222).

Les vaccins activent des mécanismes à médiation immunitaire qui induisent une immunité protectrice mais, tout comme les infections, ils peuvent déclencher une réponse auto-immune qui, dans certains cas, conduit au **PTI**(223). Le concept de PTI lié à la vaccination n'est pas nouveau et a été documenté en relation avec divers autres vaccins, comme le ROR, la grippe, l'hépatite B, la polio, les vaccins pneumococciques, etc. La plupart des études ont rapporté l'apparition d'une thrombocytopénie dans les six semaines suivant l'administration du vaccin et plus de 90 % de ces cas étaient spontanément résolutifs, seuls quelques-uns évoluant vers une thrombocytopénie chronique (224).

Les vaccins peuvent induire un PTI par plusieurs mécanismes. Le plus probable implique le mimétisme moléculaire induit par le virus, bien que la participation d'autres mécanismes, tels que ceux associés aux voies de médiation immunitaire des cellules T, ne puisse être exclue. En outre, le composé principal du produit, c'est-à-dire l'ARNm, le vecteur viral, le virus atténué ou la protéine virale, n'est pas le seul à pouvoir être impliqué dans l'activation des voies auto-immunes. D'autres constituants, tels que les protéines de levure, les adjuvants ou les diluants de conservation, peuvent également jouer un rôle. Néanmoins, il est important de noter que le risque de PTI après une vaccination est inférieur à celui des patients exposés à des virus après une infection naturelle (223).

En revanche, la question de savoir si la vaccination peut exacerber la thrombocytopénie chez les patients déjà atteints de PTI est moins bien comprise et reste une préoccupation. Fait important, 65 enfants qui avaient développé un PTI après avoir reçu la première dose du vaccin ROR n'ont pas eu de récurrence à la réception de la seconde. Néanmoins, il est conseillé de retarder la vaccination jusqu'à la résolution du PTI aigu (225–227).

2-COVID-19, Vaccination COVID-19 et PTI :(223)

L'infection par COVID-19 est associée à la production d'auto-anticorps et à l'apparition de maladies auto-immunes, parmi lesquelles le PTI a été signalé . Une thrombocytopénie, bien que généralement légère, a été identifiée chez 36 % des patients atteints de COVID-19 . Une proportion importante des cas peu fréquents de thrombocytopénie sévère correspond à des patients qui développent un PTI lors d'une infection .

Bien que la thrombocytopénie secondaire à la vaccination par COVID-19 n'ait pas été signalée comme une EI fréquente lors des essais cliniques qui ont conduit à l'approbation des vaccins, peu après, des mises à jour régulières des bases de données ont mis en évidence l'apparition occasionnelle d'une thrombocytopénie secondaire chez des receveurs auparavant sains, lorsque les vaccins ont commencé à être largement utilisés dans la population générale (**tableau VIII**). Plusieurs de ces cas, dont certains mortels, ont été rapportés. L'une des plus grandes séries a repris des données provenant de quatre sources différentes : soixante-dix-sept nouveaux cas de PTI ont été signalés en mars 2021. Trente-sept et 40 de ces sujets avaient reçu du BNT162b2 et du mRNA-1273, respectivement. L'incidence globale a été calculée à ~1 cas par million de doses. Soixante-dix-sept pour cent de ces sujets ont développé un PTI après avoir reçu la première dose du vaccin, tandis que 23 % l'ont développé après la seconde. La numération plaquettaire médiane (IQR) était de $3 \times 10^9/L$, à une médiane (IQR) de huit jours après la vaccination. Néanmoins, environ 90% des sujets ont répondu aux traitements habituels de première ligne.

Le lien entre l'utilisation de BNT162b2 ou de mRNA-1273 et l'apparition sporadique de PTI peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de vaccins à base d'ARNm. L'ARNm est connu pour être un puissant activateur de l'auto-immunité. L'ARNm est absorbé par les récepteurs cellulaires à l'ARN, ce qui entraîne la régulation positive des récepteurs TLR (toll-like receptors) 7 et 8, l'activation et la maturation subséquentes des cellules immunitaires, ainsi que la sécrétion de cytokines et de chimiokines. Le composant nanoparticulaire lipidique des vaccins COVID-19 à base d'ARNm contribue également à l'activation immunitaire. Néanmoins, les vaccins sans ARNm peuvent également induire un PTI, dont l'apparition pourrait être en partie due à des traces résiduelles du processus de fabrication, qu'il s'agisse d'adjuvants ou de conservateurs. En fait, un nouveau syndrome a été décrit, appelé syndrome auto-immun/autoinflammatoire induit par les adjuvants (ASIA). On suppose que l'apparition du PTI après une vaccination pourrait être un épiphénomène de cette entité. Quoiqu'il en soit, l'association de la vaccination contre le SRAS-CoV-2 à un PTI d'apparition récente ne devrait pas susciter d'inquiétude. Une étude réalisée aux États-Unis a identifié 15 et 13 cas de thrombocytopénie après l'administration de 18 841 309 et 16 260 102 doses de vaccins BNT162b2 et mRNA-1273, respectivement, ce qui donne un taux de

thrombocytopénie de 0,80 par million de doses pour ces deux vaccins. Le taux d'incidence annuel du PTI étant de 3,3 cas pour 100 000 adultes, le nombre observé de cas de thrombocytopénie, qui inclut le PTI, chez les sujets ayant reçu des vaccins COVID-19 à base d'ARNm n'est pas supérieur au nombre de cas de PTI attendu .

Enfin, la crainte demeure que les patients atteints de PTI chronique puissent souffrir d'exacerbations lors de la vaccination contre le SRAS-CoV 2. Des cas ont été documentés dans plusieurs rapports . Dans une série de cas qui a recruté 52 patients consécutifs atteints de PTI chronique, des exacerbations de la thrombocytopénie ont été documentées chez 12 % d'entre eux, principalement dans les deux à cinq jours suivant la vaccination et avec de nouveaux symptômes hémorragiques. L'exacerbation du PTI est survenue indépendamment du statut de rémission, du traitement concomitant du PTI et, surtout, du type de vaccin.

3-Prise en charge du PTI :

Les patients présentant un PTI concomitant à une infection par COVID-19 et dont le nombre de plaquettes chute sévèrement doivent recevoir des IgIV. Une transfusion de plaquettes doit être effectuée en cas d'hémorragie critique. D'autre part, il n'existe aucune preuve suggérant qu'un traitement précoce par corticostéroïdes aggrave l'évolution de l'infection par le COVID-19. Un traitement à la dexaméthasone en cas de maladie grave liée au COVID-19 doit être administré de manière appropriée. Néanmoins, le rituximab et d'autres agents immunosuppresseurs pourraient altérer la capacité du patient à générer ses propres anticorps anti-SARS-CoV2. Les agents thrombopoïétiques (TPO-RA) et le fostamatinib peuvent également être utilisés dans ce scénario, et leur administration concomitante pourrait être envisagée. Enfin, une tromboprophylaxie doit être instaurée chez les patients hospitalisés dont le nombre de plaquettes est supérieur à 20-30 000/uL, ou inférieur en cas de risque élevé de thromboembolie (228).

Les sujets atteints de PTI après une vaccination répondent de manière appropriée au traitement canonique de première intention. **La figure 31** montre les principales étapes qu'il peut être recommandé de suivre à la lumière des connaissances actuelles. Dans l'une des études susmentionnées, 26 patients sur 28 ont répondu au traitement par corticostéroïdes et/ou IgIV, et/ou transfusion de plaquettes. Dans la même cohorte, 19 des 109 patients présentant

un PTI préexistant ont présenté des exacerbations lors de la vaccination contre le SRAS-CoV-2. Sept d'entre eux ont reçu un traitement de secours à base de corticostéroïdes, de TPO-RA, d'IgIV ou d'une combinaison d'IgIV, de stéroïdes, de rituximab et de ciclosporine, ainsi qu'une augmentation de la dose du traitement du PTI en cours. Tous ont répondu de manière appropriée, et les plaquettes sont revenues aux valeurs d'avant la vaccination dans les deux à quatre semaines, sans qu'aucun événement hémorragique majeur ne soit documenté (229).

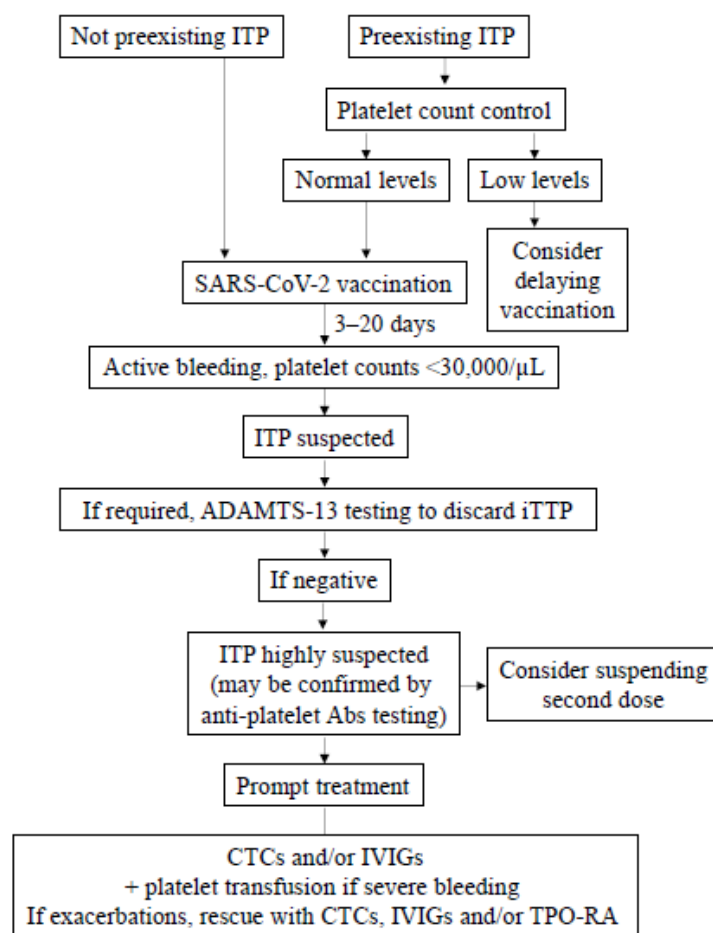


Figure 31: Prise en charge du PTI dans le cadre de la vaccination COVID-19 (223). {Abs :anticorps /CTCs: corticostéroïdes/IVIGs: immunoglobulines intraveineuses/TPO-RA : Thrombopoietin receptor agonist.}

II-Risque de VITT :

1-Une maladie auto-immune nouvellement décrite :(223)

La VITT (thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par le vaccin) est un trouble récemment décrit qui a été associé à l'utilisation des vaccins contre le SRAS-CoV-2. Des cas de thrombocytopénie accompagnés d'événements thrombotiques inhabituels ont été décrits comme survenant 5 à 20 jours après la vaccination, en particulier avec les vaccins à base de vecteurs adénoviraux. Le premier rapport en Europe a identifié 11 patients en Allemagne et en Autriche qui avaient reçu le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 . D'autre part, 12 cas ont été documentés aux Etats-Unis après l'administration d'environ sept millions de doses . Des cas ont également été décrits avec les vaccins à base d'ARNm BNT162b2 et ARNm-1273, bien que moins fréquemment . Aucun cas de VITT n'a été signalé avec d'autres vaccins COVID-19 à vecteur adénoviral tels que Gam-COVID-Vac ou Ad5-nCoV, bien que les données disponibles soient plus limitées avec ces composés. Le taux d'incidence de VITT varie entre un sur 125 000 et un sur un million de personnes vaccinées . Il est important de noter que le risque de développer une VITT après une vaccination contre le SRAS-CoV-2 est inférieur au risque thrombotique causé par la maladie elle-même .

La réponse induite par le vaccin contre la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 n'est pas impliquée dans le développement de la VITT. En fait, la caractéristique de la VITT est la présence d'immunoglobulines G (IgG) de titre élevé dirigées contre la chimiokine plaquettaire cationique, le facteur plaquettaire 4 (PF4), qui est capable d'activer les plaquettes. Les thrombus se forment dans des endroits atypiques, comme les vaisseaux cérébraux et spléniques, et les patients présentent souvent des signes de laboratoire de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec une thrombocytopénie sévère .

2-Aspects physiopathologiques :

La VITT, dans laquelle des anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (PF4) sont produits après une vaccination contre le SRAS-CoV-2 à base d'adénovirus dans le cadre de la réponse inflammatoire et de la stimulation immunitaire, est une affection très similaire à la TIH, et encore plus similaire à la TIH auto-immune (TIHa). La thrombose veineuse et/ou l'occlusion

de vaisseaux artériels et la thrombocytopénie sont les caractéristiques de la TIH et de la TIHa. La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est un état d'hypercoagulation systémique qui se produit lorsque des anticorps IgG héparino-dépendants se lient aux complexes PF4/héparine. La TIHa est une condition dans laquelle des anticorps anti-PF4 sont produits sans exposition récente à l'héparine(230).

Des anticorps anti-PF4 ont été découverts dans la VITT, comme dans la TIH, par un test immuno-enzymatique (ELISA)(231,232). En plus des similitudes dans la présentation clinique, la structure du thrombus dans la VITT est également similaire à celle de la TIH, avec des thrombus veineux "blancs" riches en plaquettes, par opposition aux thrombus de stase "rouges" observés dans la TVC classique(233).

En outre , Un mécanisme en deux étapes sous-tend les processus du phénomène VITT : la première étape " précoce ", au premier ou au deuxième jour suivant la vaccination, est caractérisée par la formation de complexes des composants du vaccin avec le PF4, mais aussi par une stimulation supplémentaire des réponses immunitaires pro-inflammatoires due à la dissémination systémique des composants du vaccin. Ces processus pro-inflammatoires agissent comme des déclencheurs de l'amplification de la production d'anticorps anti-PF4. Dans la deuxième étape "tardive", entre les cinq et vingt jours après la vaccination, des anticorps dirigés contre le PF4, ressemblant à ceux de la TIH auto-immune, activent les plaquettes d'une manière dépendante du PF4 et des polyanions (234).

Cependant ,Le développement d'événements thrombotiques (TVC et d'autres thromboses veineuses et occlusions artériels) suite à la vaccination COVID-19 avec des vaccins ARNm ne semble pas être pathophysiologiquement différent de la thrombose non associée à la vaccination COVID-19. Pour cette raison, les événements thrombotiques observés dans un contexte temporel avec des vaccins ARNm peuvent être déclenchés par des facteurs de risque établis ou peuvent survenir par hasard, mais l'induction de cascades pro-inflammatoires dans le cadre de la réponse immunitaire à l'administration du vaccin pourrait contribuer en tant que déclencheur prothrombotique. Notamment, le mécanisme à l'origine des événements thrombotiques après une vaccination par ARNm est différent du pathomécanisme de la VITT observé après une vaccination par vecteur adénoviral recombinant (234) .

3-Principes de base du diagnostic :(223,235)

- La VITT se produit après la vaccination avec des vaccins à base de vecteurs adénoviraux non répliquants (ChAdOx1, AstraZeneca/COVISHIELD ; Ad26COV2.S, Janssen, Johnson & Johnson).

- Symptômes évocateurs d'une VITT : maux de tête persistants et sévères, survenant après la vaccination , avec des signaux d'alarme, tels qu'une aggravation progressive et une résistance au traitement symptomatique ; douleurs abdominales ou dorsales persistantes et sévères ; symptômes neurologiques focaux (y compris vision floue ou double) ; essoufflement ; douleurs thoraciques persistantes et sévères ; gonflement et rougeur d'un membre ; ou pâleur et froideur d'un membre.

- Les symptômes commencent 5 jours ou plus après la vaccination, et les présentations typiques ne se produisent pas au-delà de 30 jours, sauf chez certains patients présentant des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires isolées, où la maladie peut rester sub-clinique plus longtemps.

- La numération plaquettaire et les D-dimères(DD) sont les tests de dépistage les plus importants.

- Deux scénarios à envisager après le résultat de la numération plaquettaire :

a. VITT INCERTAIN : une numération plaquettaire normale persistante ($\geq 150\ 000/\mu\text{L}$). Cela n'exclut pas une thrombose due à d'autres causes. Les cliniciens doivent élaborer des diagnostics alternatifs, y compris une thrombose sans VITT ou une autre thrombose. Si aucun autre diagnostic n'est trouvé, les patients doivent être encouragés à consulter immédiatement (et à faire répéter la numération plaquettaire) si les symptômes s'aggravent. Remarque : en particulier chez les patients ayant une numération plaquettaire élevée avant l'apparition de la VITT, même une diminution substantielle de la numération plaquettaire peut ne pas entraîner un taux $< 150\ 000/\mu\text{L}$. Si les symptômes persistent cliniquement, une nouvelle numération globulaire doit être effectuée.

Remarque : si le D-dimère est inférieur à 2 000 unités équivalentes de fibrinogène (ou quatre fois la limite supérieure de la normale), la VITT est peu probable.

b. VITT PROBABLE : nouvelle numération plaquettaire $<150\,000/\mu\text{L}$ (vérifier si le patient dispose de numérations plaquettaires antérieures), 5 à 30 jours après la vaccination adénovirale. Si les D-dimères sont élevés >4000 FEU (et plus de huit fois la limite supérieure de la normale) et ne s'expliquent pas mieux par un autre trouble (par exemple, une infection à COVID-19), une VITT est probable, même si le patient ne présente pas de thrombose confirmée.

- Une thrombocytopénie et une thrombose peuvent indiquer une VITT. Un test ELISA pour détecter les anticorps anti-PF4 doit être effectué. Si le test de liaison au PF4 est positif, ou s'il n'est pas disponible, la capacité de l'échantillon à activer les plaquettes doit être déterminée en utilisant le test de libération de sérotonine, l'agrégation plaquettaire, l'exposition à la P-sélectine, ou autres. Un résultat positif dans le contexte clinique approprié appuie fortement le diagnostic de VITT.

- Une thrombocytopénie sans saignement ni thrombose mais des paramètres de coagulation anormaux (au moins un parmi le TP, le TCA, le fibrinogène et le DD) peuvent indiquer un syndrome de VITT précoce.

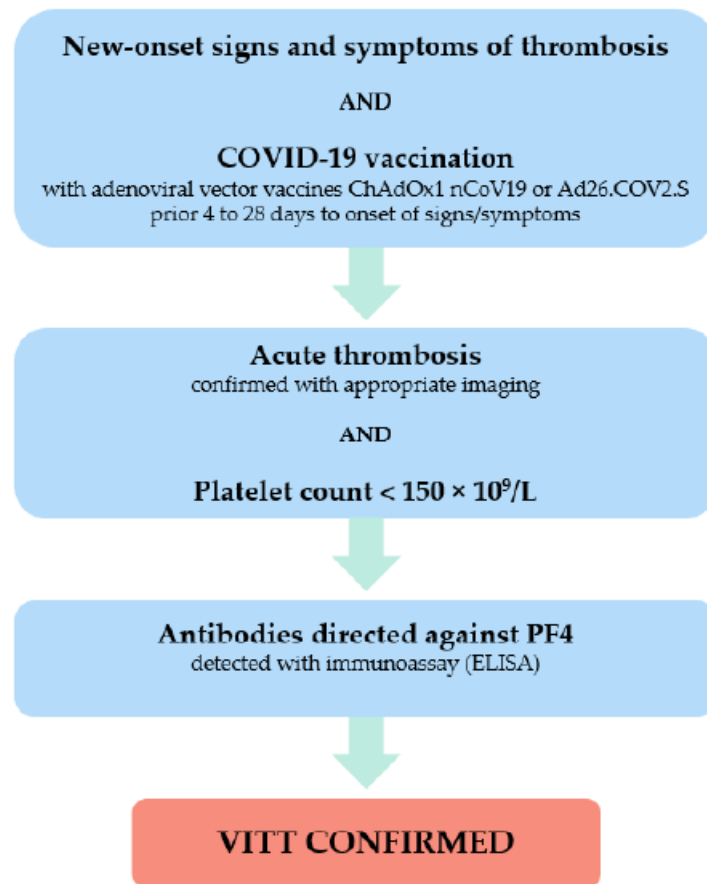


Figure 32: Algorithme de diagnostic de la thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin(VITT) (236).

4-Localisation du VITT :

Il a été démontré que les thromboses de la VITT se produisent dans le système veineux cérébral, mais aussi dans d'autres endroits, parfois inhabituels. D'après une analyse de 220 patients présentant une VITT certaine ou probable, environ la moitié des patients souffraient d'une TVC, un tiers d'une thrombose veineuse profonde et pulmonaire, un cinquième d'une thrombose veineuse splanchnique, un cinquième d'une occlusion de vaisseau artériel, et 29 % avaient plus de deux lits vasculaires affectés (237). De plus, selon une méta-analyse, environ la moitié des patients atteints de VITT souffraient de TVC (238). Voir **tableau IX** montre signes et symptômes pour chaque localisation.

Un rôle du PF4 dans l'interaction du drainage des systèmes veineux splanchnique et cérébral avec des bactéries et des virus provenant des tissus intestinaux et nasaux a été proposé comme explication de la localisation inhabituelle de la thrombose dans la VITT. L'activation endothéliale facilite l'activation du système immunitaire inné par une interaction entre les agents pathogènes et le PF4. Un titre plus élevé de facteur tissulaire et de PF4 dans ces environnements peut conduire à un titre plus élevé de complexes immunogènes à ces sites avec des réponses immunitaires locales plus fortes et une thrombose consécutive(239).

Tableau IX: Signes et symptômes évocateurs d'une thrombose veineuse avec VITT(234).

Localisation de la thrombose	Signes et symptômes
Evocation d'une thrombose veineuse cérébrale	Maux de tête sévères et persistants +/- Changement de la vision +/- Activité ressemblant à une crise d'épilepsie
Suggestive d'une thrombose de la veine splanchnique	Douleurs abdominales sévères et persistantes
Suggérant une thrombose veineuse profonde	Douleur et/ou gonflement de la jambe
Suggestive d'une embolie pulmonaire	Douleurs thoraciques et/ou essoufflement

5-Traitement de la VITT :(240)

Les premiers rapports sur la VITT comprennent également des recommandations de traitement fondées en grande partie sur les similitudes avec la TIH et l'inhibition in vitro de l'activation plaquettaire par les anticorps de la VITT après l'ajout d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) . Les recommandations de traitement consistent en l'administration d'IgIV et d'immunosuppresseurs, l'administration d'anticoagulants sans héparine (anti-thrombine et anti-Xa) et l'évitement strict des transfusions d'héparine et de plaquettes. Les preuves de l'efficacité et de la sécurité de ces recommandations sont limitées. Leur validité scientifique est également en train de changer en raison des nouvelles connaissances sur la physiopathologie de cette maladie.

L'efficacité des IgIV est limitée à des rapports de cas seulement . Les transfusions de plaquettes ne sont pas recommandées, car elles peuvent déclencher des réactions immunitaires. Cependant, aucune étude n'a encore examiné comment les transfusions de

plaquettes affectent le résultat. Les autres options thérapeutiques comprennent les stéroïdes, les transfusions de fibrinogène, les échanges plasmatiques, le rituximab et l'éculizimab.

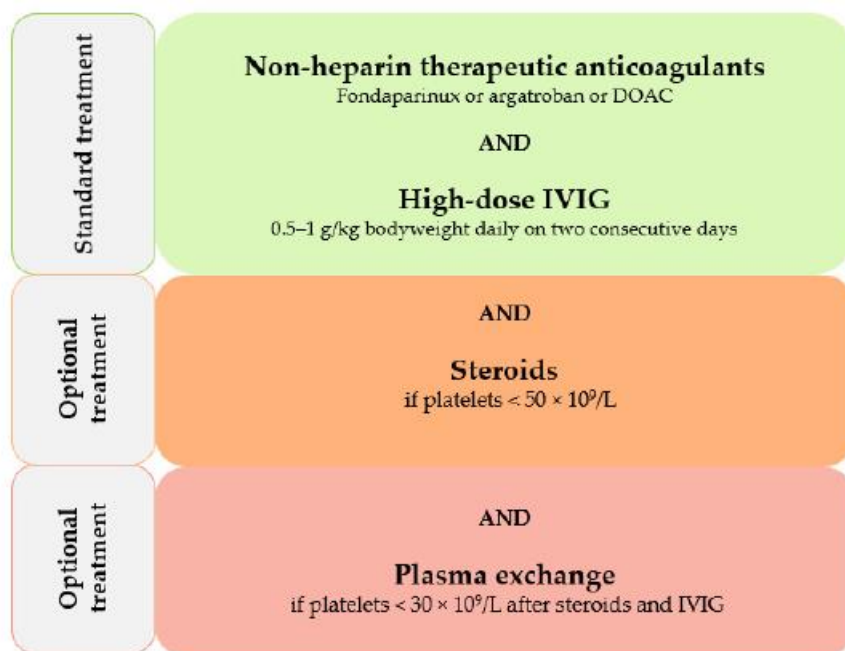


Figure 33: Recommandations thérapeutiques pour la thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin(VITT) (236).

6-Recommandations pour la vaccination des patients VITT après leur rétablissement :

On sait que les anticorps présents dans le VITT contre le PF4 diminuent avec le temps. Une étude portant sur 35 patients atteints de VITT a montré que les tests d'activation plaquettaire devenaient négatifs dans un délai médian de 12 semaines, mais une séroconversion complète, définie par l'obtention d'un test ELISA négatif, n'a été observée que chez trois patients. Cinq patients ont reçu une deuxième vaccination COVID-19 avec le vaccin BNT162b2 10 à 18 semaines après leur première injection d'un vaccin à vecteur adénoviral alors qu'ils recevaient encore un traitement anticoagulant à dose thérapeutique, et aucun d'entre eux n'a présenté l'apparition de changements de type VITT (241). Sur la base des preuves disponibles, le document d'orientation de l'OMS recommande d'éviter l'application répétée de vaccins à vecteur adénoviral pour de futures vaccinations après avoir

exploré le VITT, et également d'éviter les vaccins à base d'adénovirus chez les patients ayant des antécédents de la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) ou présentant une thrombose majeure dans leurs antécédents médicaux (artérielle ou veineuse) et une thrombocytopénie concomitante (242). Même si la VITT semble être presque " un problème de première dose " après une vaccination par vecteur adénoviral recombinant, **Greinacher et al.** (243) recommandent de préférer les vaccins à ARNm pour les doses ultérieures chez les patients atteints de VITT. La vaccination par ARNm semble sûre chez les patients ayant déjà subi un VITT, indépendamment de la présence ou non d'anticorps VITT en circulation (243).

III-Risque de l'PTTi :

1-Perspective historique :

L'PTTi est une microangiopathie thrombotique (MAT) se présentant sous la forme d'une anémie hémolytique microangiopathique, d'une thrombocytopénie et d'une atteinte organique. Elle se caractérise par un grave déficit en ADAMTS-13, la protéase qui clive le facteur de von Willebrand, suivi de l'apparition d'auto-anticorps anti-ADAMTS-13(244). Avant l'ère de la pandémie, le développement d'une PTTi a été signalé chez des sujets adultes dans les deux semaines suivant la vaccination, bien qu'à des fréquences extrêmement faibles. Chez tous les patients, le taux d'ADAMTS-13 circulant était inférieur à 10 % du niveau normal, et des auto-anticorps anti-ADAMTS-13 ont été détectés. Les mécanismes sous-jacents par lesquels ces vaccins peuvent déclencher des PTTi sont actuellement inconnus. Quoi qu'il en soit, il est important de noter que l'issue des patients était favorable (223).

2-COVID-19, vaccination contre le COVID-19 et PTTi :

Des cas sporadiques de PTTi concomitants à une infection par le SRAS-CoV-2 ont été documentés. Les traitements consistaient principalement en des échanges plasmatiques et des corticostéroïdes, bien que le rituximab et le caplacizumab aient également été utilisés. D'autre part, des cas de PTTi secondaires à une vaccination contre le SARSCoV-2 ont été régulièrement téléchargés dans les bases de données (**tableau VIII**). Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'apparition de l'PTT après la vaccination par le COVID-19 sont inconnus, comme c'est le cas pour ceux qui déclenchent l'PTTi après l'administration d'autres

vaccins. Le risque semble être un peu plus élevé avec le BNT162b2. Une association causale entre la vaccination et l'PTTi ultérieure est soutenue par la chronologie des événements plutôt que par l'identification d'épitopes à réaction croisée entre les antigènes de ces vaccins et l'ADAMTS-13. Cette chronologie est cohérente avec celle correspondant à l'apparition des PTTs après l'administration d'autres vaccins. Il est intéressant de noter que chez quatre sujets dont la première dose de BNT162b2 a induit des titres particulièrement élevés d'anticorps IgG neutralisants anti-SARS-CoV-2, on a observé une augmentation des titres de l'inhibiteur de l'ADAMTS-13 accompagnée d'une diminution marquée de l'activité de l'ADAMTS-13. En fait, d'autres études sont nécessaires pour dévoiler les mécanismes qui sous-tendent l'association entre la vaccination par le COVID-19 et les PTTi (223).

3-Prise en charge de l'PTTi :

Dans tous les cas, un échange plasmatique et un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes ont été immédiatement mis en place. En outre, le caplacizumab a été utilisé pour récupérer rapidement le nombre de plaquettes, et le rituximab a été administré pour renforcer l'immunosuppression(223).Le résultat clinique a été bon chez la plupart des patients. Néanmoins, l'un d'entre eux est décédé deux jours après avoir reçu le diagnostic de PTTi, probablement à la suite d'un accident cardiovasculaire soudain(245).

IV-Risque de l'AHAI et du syndrome d'Evans :

1-Perspective historique :

L'AHAI est un trouble anémique déclenché par la production d'auto-anticorps contre des antigènes de la membrane des globules rouges (GR). L'AHAI est classé en anémie hémolytique à anticorps chauds (WAHA) et en maladie des agglutinines froides (MAF), selon la température à laquelle les anticorps interagissent avec les GR. L'origine de l'AHAI est soit idiopathique, soit liée à des maladies immunoprolifératives, comme dans le cas de la MAF. Les caractéristiques cliniques sont très variables, allant de symptômes légers associés à une hémolyse chronique à des signes ictériques, de la fièvre, un choc, des douleurs lombaires ou des urines foncées dans les tableaux aigus (246). Le syndrome d'Evans est une entité rare, définie par l'association concomitante ou séquentielle d'un AHA, d'un PTI et, parfois, d'une

neutropénie immunitaire. Le syndrome d'Evans est généralement lié à d'autres troubles immunitaires, à des immunodéficiences, à des syndromes lymphoprolifératifs ou à des infections (247). Des cas d'AHAI ont été occasionnellement rapportés en association avec des vaccins oraux contre la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la grippe ou le pneumocoque. L'association entre la vaccination et le syndrome d'Evans est controversée, et seuls des cas isolés ont été documentés (223).

2-COVID-19, Vaccination COVID-19 et AHAï ou syndrome d'Evans :

Des cas d'AHAI consécutifs à une infection par COVID-19 ont été décrits. Sept cas d'WAHA et de MAF ont été signalés dans un délai compatible avec celui de la tempête de cytokines provoquée par le SARS CoV-2. Il est intéressant de noter que quatre des sept patients présentaient une tumeur maligne lymphoïde B indolente (248). Une exacerbation a été documentée chez un patient ayant des antécédents de WAHA, après un diagnostic récent de COVID-19 (249). Une étude récente a identifié jusqu'à 50 patients ayant développé un AHAï (froid, chaud ou autres sous-types) après un diagnostic de COVID-19 (250). D'autre part, il existe plusieurs rapports décrivant des cas de syndrome d'Evans nouvellement diagnostiqués dans le contexte de la COVID-19. Bien que ces cas soient extrêmement peu fréquents, les conséquences peuvent être graves, puisque deux épisodes d'hémorragie intracrânienne et deux événements thromboemboliques veineux ont été documentés (251,252).

L'AHAI n'a pas été considéré comme un effet indésirable(EI)associé aux vaccins contre le SRAS-CoV 2. Cependant, la base de données « Le système de notification des événements indésirables liés aux vaccins (VAERS) » a déjà recueilli plus de 200 déclarations concernant des épisodes d'AHAI consécutifs à la vaccination (**tableau VIII**). Certains de ces cas sont rapportés dans la littérature. Quatre patients ont développé une AHAï d'apparition récente après une vaccination contre le SRAS-CoV-2 à base d'ARNm. Dans trois de ces cas, les symptômes ont commencé cinq jours en moyenne après l'administration de la première dose (250). Trois nouveaux cas de patients ayant développé des symptômes après avoir reçu la première dose de mRNA-1273, la deuxième dose de mRNA-1273 et la troisième dose de BNT162b2, respectivement, ont été signalés récemment(253–255). Le mécanisme qui sous-

tend cette association n'est pas compris, bien que le mimétisme moléculaire entre l'ankyrine-1, une protéine de la membrane des globules rouges, et la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 puisse jouer un rôle(256).

D'autre part, le nombre de déclarations documentant l'association entre les vaccins COVID-19 et le syndrome d'Evans est remarquablement faible (**tableau VIII**). À notre connaissance, un seul de ces cas est décrit dans la littérature, correspondant à une patiente qui a également présenté un lupus érythémateux systémique (LES) après avoir reçu le vaccin BNT162b2 (257).je cite qu' il existe une étude prospective et observationnelle portant sur les exacerbations post-vaccinales du PTI dans une cohorte de patients parmi lesquels 10 présentaient un AIHA associé.

3-PEC de l'AIHA et du syndrome d'Evans :

La figure 34 résume les mesures qui peuvent être prises pour gérer l'AHAI dans le contexte de la vaccination contre le SRAS-CoV-2. Le traitement des patients signalés qui ont présenté une AHAi à la suite d'une infection par le COVID-19 a consisté en l'administration de corticostéroïdes et en la perfusion de globules rouges dans cinq et deux cas, respectivement. L'échec du traitement par corticostéroïdes chez un patient a conduit à un traitement supplémentaire par rituximab. Au moment du dernier suivi, ce patient et les autres étaient en vie et s'étaient au moins partiellement remis du COVID-19 (248). L'exacerbation de l'AHAI a été initialement traitée avec des corticostéroïdes et de l'acide folique, bien qu'un traitement supplémentaire par rituximab et une transfusion d'érythrocytes aient dû être administrés pour empêcher la baisse du taux d'hémoglobine (249).

L'AHAI secondaire à la vaccination par COVID-19 a été traité avec des agents immunosuppresseurs, en particulier des corticostéroïdes et occasionnellement du rituximab (250,253,254). Une jeune femme dont le cas était particulièrement grave a été transfusée avec 13 unités de culots globulaires et a reçu des corticostéroïdes, du rituximab, du mycophénolate mofétil et des immunoglobulines(255). Enfin, le patient qui a présenté un syndrome d'Evans et un lupus érythémateux disséminé après avoir reçu le vaccin BNT162b2 a reçu de la prednisolone pour rétablir rapidement son taux d'hémoglobine et sa numération plaquettaire(257).

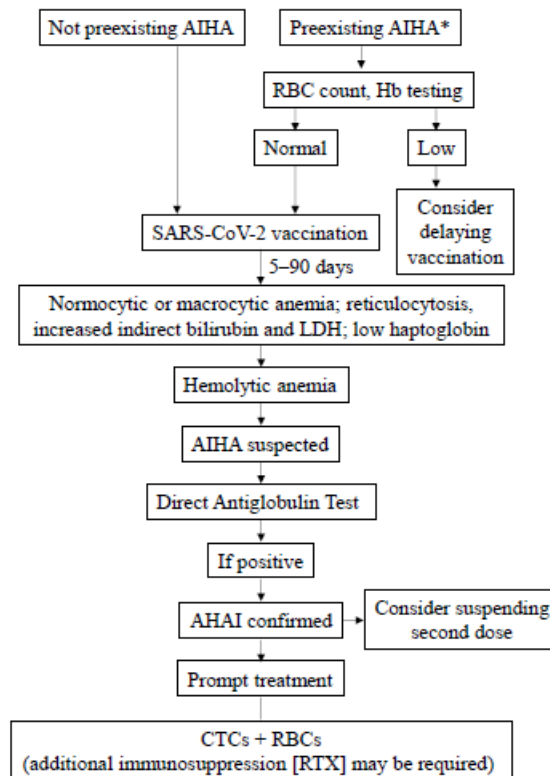


Figure 34: Prise en charge de l'AHAI dans le cadre de la vaccination par COVID-19 (223).

V-Syndrome des antiphospholipides et vaccins COVID-19 :

Les patients souffrant du syndrome des antiphospholipides (SAPL) n'ont pas été inclus dans les études cliniques sur la vaccination contre le SRAS-CoV-2, d'où le peu de données disponibles concernant cette population (239). **Une étude américaine** (258) a montré que la protéine spike du SRAS-CoV-2, une molécule clé dans l'immunogénicité de l'ARNm du vaccin COVID-19, pourrait être responsable des manifestations thrombotiques au cours de la maladie de COVID-19 car elle active directement la cascade alternative du complément. Les vaccins à base de vecteurs adénoviraux peuvent se lier aux plaquettes et induire leur destruction dans les organes réticulo-endothéliaux. Les vaccins à base d'ARNm liposomaux peuvent au contraire favoriser l'activation des facteurs de coagulation et conférer un phénotype pro-thrombotique aux cellules endothéliales et aux plaquettes. En outre, les deux formulations peuvent déclencher une réponse interféron de type I associée à la génération

d'anticorps antiphospholipides (aPLs). Elles peuvent entraîner une activation aberrante de la réponse immunitaire avec la participation de cellules immunitaires innées, de cytokines et de la cascade du complément. La nétose, le recrutement de monocytes et la libération de cytokines peuvent favoriser le dysfonctionnement endothélial et l'agrégation plaquettaire. Ces considérations suggèrent que les aPLs peuvent représenter un facteur de risque thrombotique après la vaccination par COVID-19(258). Ces données pourraient confirmer que le vaccin à ARNm est un facteur déclenchant du SAPL et du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS), bien que plusieurs rapports de cas de ces deux affections aient été publiés après la vaccination contre le SRAS-CoV-2 (223), d'autres séries ne confirment pas cette hypothèse(259). Dans une série de patients atteints de CAPS à haut risque (aPL triple positif confirmé à 12 semaines d'intervalle), sur 161 patients interrogés, 18 (11%) avaient le COVID-19. Tous se sont complètement rétablis sans aucune progression vers une maladie sévère ou un événement thromboembolique. Cent-quarante-six patients ont reçu la première (92%) et 129 (80%) ont reçu la seconde dose de vaccin et quinze patients (9%) n'étaient pas vaccinés. Les vaccins utilisés par ces patients étaient le vaccin à base d'ARNm de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) chez 121 d'entre eux, le vaccin à base d'ARNm Moderna (mRNA-1273) chez 20 d'entre eux et le vaccin vectorisé par adénovirus produit par Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) chez les cinq derniers. Aucun événement thromboembolique n'a été décrit et aucune augmentation des taux d'APLs n'a été détectée. Aucun autre événement indésirable pertinent n'a été communiqué. Parmi les 15 (9%) patients non vaccinés, 13 ont refusé la vaccination et deux attendaient la dose de rappel car ils avaient été récemment touchés par l'infection par le SRAS-CoV-2 (223).

D'un point de vue de laboratoire, il est courant que les infections virales aiguës et certains vaccins induisent une fausse positivité dans les tests sérologiques. À l'heure actuelle, il existe peu d'informations sur les vaccins contre le SRAS-CoV-2 et la réactivité des tests sérologiques. ces données ont été validées , notamment l'absence de modification de l'intensité positive antérieure avant et après la vaccination chez les patients souffrant de SAPL (260,261). Malgré cela, des études longitudinales de plus grande envergure sont nécessaires pour déterminer l'incidence de fausse réactivité.

Conclusion

Depuis son origine à Wuhan, la pandémie de COVID-19 s'est maintenant répandue dans le monde entier, provoquant une morbidité et une mortalité importantes avec des millions de cas et de décès signalés. La principale voie de transmission est l'exposition directe et indirecte aux voies respiratoires. Ainsi Une attention particulière doit être accordée à la compréhension de sa physiopathologie afin de mieux adapter et générer des thérapies médicamenteuses et des vaccinations efficaces.

Le COVID-19 est principalement une maladie du système respiratoire qui touche le parenchyme pulmonaire et dont les symptômes prédominants sont la fièvre, la toux et l'essoufflement et qui peut évoluer vers un SDRA, une insuffisance respiratoire, voire la mort. Aussi, Des études récentes ont montré que le COVID-19 peut affecter plusieurs systèmes organiques et entraîner le développement de symptômes extra-pulmonaires. La compréhension de ces présentations cliniques du COVID-19 nous aidera dans la détection précoce par différentes méthodes de biologie moléculaire dont « la PCR constituent l'étalon-or pour un diagnostic fiable», des méthodes basées sur les tests sérologiques, biocapteurs et culture de cellules virales.

Le traitement et la prise en charge reposent principalement sur l'oxygénothérapie, les antiviraux, les Produit anticorps neutralisant et les immunomodulateurs.

Depuis sa découverte jusqu'à nos jours, la vaccination constitue le meilleur moyen de réduire la charge de morbidité et la propagation de nombreuses maladies infectieuses, voire de les éradiquer. Grâce aux connaissances acquises lors du développement de vaccins contre le SRAS (SARS CoV) et le MERS, Des vaccins efficaces contre le SRAS-CoV2 ont été mis au point à une vitesse sans précédent.

Avec les preuves actuelles, tous les vaccins fournis nous aideront à vaincre cette pandémie, et constituent une arme fondamentale dans la lutte contre le SRAS-CoV2 dont l'efficacité varie entre **77,5% et 97,6 %**, les vaccins à ARNm paraissent plus efficaces que les autres plateformes vaccinales. En revanche, des multiples effets secondaires bénins ont été signalés chez les sujets vaccinés. Néanmoins, des effets hématologiques ont attiré l'attention en raison de leur évolution et de leur gravité remarquable.

En effet, Les vaccins contre le SRAS-CoV2, comme d'autres, sont capables d'induire des anticorps contre les auto-antigènes des sujets vaccinés qui déclenchent des mécanismes conduisant au développement de maladies hématologiques auto-immunes .Dans ce contexte ces troubles ont été remarqués chez les patients ayant reçu un vaccin contre le SRAS-CoV2 à vecteur adénoviral recombinant ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) et Ad26.COV2.2 (Johnson & Johnson/Janssen) ou Vaccins à ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer) et RNAm-1273 (Moderna).

Alors, Lorsqu'un trouble hématologique auto-immun se développe à la suite d'une vaccination, il est essentiel de poser un diagnostic rapide et précis afin d'instaurer le traitement approprié et d'éviter des complications hémorragiques ou thromboemboliques potentiellement mortelles telles que le VITT.

Malgré tout cela, de nombreuses ambiguïtés subsistent au sujet des vaccins. Combien de temps dure l'immunité créée par le vaccin, si l'immunité développée après l'infection est différente de l'immunité résultant de la vaccination, si la vaccination générale réduit la propagation du virus, si les vaccins agissent de la même manière dans différentes populations et bien d'autres questions sont encore sans réponse.

Résumés

Résumé

Titre : Vaccination anti SARS-COV2 : état de connaissances actuelles et perspectives.

Auteur: Khalifa Omar

Rapporteur : Professeur Zahid Hafid

Mots-clés : SARS-CoV-2, Covid-19, Vaccination, Effets secondaires de la vaccination COVID-19, Troubles hématologiques .

Depuis son origine à Wuhan en décembre 2019, la pandémie de COVID-19 s'est maintenant répandue dans le monde entier, elle a créé une crise de santé publique , avec une morbidité et une mortalité importantes.

Bien que l'atteinte respiratoire soit la plus fréquente chez les patients atteints de COVID-19, le virus peut également affecter d'autres systèmes organiques , entraînant une myriade de présentations cliniques.

La vaccination constitue l'un des principaux moyens pour lutter contre les maladies infectieuses et c'est de nos jours un véritable enjeu de santé publique puisqu'elle sauve des millions de vies dans le monde. Dans ce contexte, diverses plateformes vaccinales anti COVID-19 ont été développées tels que : des vaccins à acide nucléique, des vaccins inactivés, des vaccins à base de vecteurs viraux, et vaccins à sous unités protéiques.

Dans ce travail , On a put faire ressortir des effets indésirables hématologiques auto-immuns qui sont apparus chez des sujets ayant reçu des vaccins à base d'ARNm tel que Moderna , et Pfizer/BioNtech, Ainsi que les vaccins vectoriels tel que ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) et Ad26.COV2.2 (Johnson & Johnson/Janssen) . Les principales entités signalées sont : Le purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI), thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV), le purpura thrombotique immunitaire(PTTi), l'anémie hémolytique auto-immune et le syndrome d'Evans.

L'objectif de cette revue est de donner un aperçu concis concernant les complications hématologiques suite à la **Vaccination anti SARS-Cov-2**, on décrit leurs mécanismes, leurs Approches diagnostiques et leur prise en charge. Car leur évolution peut conduire à des scénarios mettant en jeu le pronostic vital si un traitement n'est pas rapidement mis en place.

Abstract

Title: Vaccination against SARS-COV2: current state of knowledge and perspectives.

Author: Khalifa Omar

Rapporteur: Professor Zahid Hafid

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, Vaccination, Side effects of COVID-19 vaccination, Hematological disorders .

Since its origin in Wuhan in December 2019, the COVID-19 pandemic has now spread worldwide, creating a public health crisis , with significant morbidity and mortality.

Although respiratory involvement is most common in patients with COVID-19, the virus can also affect other organ systems, resulting in a myriad of clinical presentations.

Vaccination is one of the most important ways to fight infectious diseases and is nowadays a real public health issue as it saves millions of lives worldwide. In this context, various vaccine platforms against COVID-19 have been developed such as: nucleic acid vaccines, inactivated vaccines, viral vector-based vaccines, and protein subunit vaccines.

In this work, autoimmune hematologic adverse events were reported in subjects who received mRNA-based vaccines such as Moderna, and Pfizer/BioNtech, as well as vector-based vaccines such as ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) and Ad26.COV2.2 (Johnson & Johnson/Janssen). The main entities reported are : Immune thrombocytopenic purpura (ITP), vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), immune thrombotic thrombocytopenic purpura (ITTP), autoimmune hemolytic anemia(AIHA) and Evans syndrome.

The objective of this review is to provide a concise overview of hematological complications following **SARS-Cov-2 vaccination**, describing their mechanisms, diagnostic approaches and management. Because their evolution can lead to life-threatening scenarios if treatment is not promptly initiated.

ملخص

العنوان: التطعيم ضد سارس-كوف-2: الحالة الراهنة للمعرفة والآفاق.

المؤلف: الخليفة عمر.

المشرف: الأستاذ زاهيد حافظ.

الكلمات الأساسية : ، فيروس كورونا، كوفيد-19 ، التطعيم ، الآثار الجانبية للتطعيم ضد كوفيد-19، الاضطرابات الدموية.

منذ إنشائه في ووهان في ديسمبر 2019، انتشر وباء كوفيد-19 الآن في جميع أنحاء العالم، مما تسبب في أزمة صحية عامة، مع انتشار كبير للأمراض والوفيات.

على الرغم من أن أمراض الجهاز التنفسي هي الأكثر شيوعًا في مرضى كوفيد-19 ، إلا أن الفيروس يمكن أن يؤثر أيضًا على أنظمة الأعضاء الأخرى، مما يؤدي إلى عدد لا يحصى من العروض السريرية.

التطعيم هو أحد الطرق الرئيسية لمكافحة الأمراض المعدية وهو قضية صحية عامة حقيقية اليوم، حيث ينقذ ملايين الأرواح في جميع أنحاء العالم. في هذا السياق، تم تطوير العديد من منصات لقاح كوفيد-19 مثل: لقاحات الحمض النووي، واللقاحات المعطلة، واللقاحات القائمة على ناقلات الفيروس، واللقاحات ذات الوحدات الفرعية البروتينية.

في هذا العمل، تم تحديد الأحداث الضارة بأمراض الدم المناعية الذاتية في الأشخاص الذين يتلقون لقاحات mRNA مثل Moderna و Pfizer/BioNtech، بالإضافة إلى لقاحات ناقلة مثل ChAdOx1 (AstraZeneca nCoV-19) و Ad26.COV2.2 (جونسون). الكيانات الرئيسية المبلغ عنها هي: الفرفرية الصفيفية المناعية (ITP)، تجلط قلة الصفائح الناجم عن اللقاح (TTIV)، الفرفرية الخثرية المناعية (PTTi)، فقر الدم الانحلالي للمناعة الذاتية ومتلازمة إيفانز.

الغرض من هذه المراجعة هو تقديم لمحة عامة موجزة عن المضاعفات الدموية بعد **التطعيم سارس-كوف-2** ، ووصف آلياتها ونهج التشخيص وإدارتها. لأن تطورها يمكن أن يؤدي إلى سيناريوهات تتضمن التكهن الحيوي إذا لم يتم وضع العلاج بسرعة.

Références bibliographiques

- [1] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
- [2] Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine*. 17 févr 2018;50(2):110-20.
- [3] Saeed BQ, Al-Shahrabi R, Alhaj SS, Alkokhardi ZM, Adrees AO. Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 oct 2021;111:219-26.
- [4] From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1567134820303336?token=125E7E250D6E74C7782CC171CC4D3365DC6E6069B02C709FA10537CC01297200820FB5AC5EAE64F67A4BC8DD0DAF8089&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220926224311>
- [5] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, éditeurs. *Coronaviruses* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cité 26 sept 2022]. p. 1-23. (Methods in Molecular Biology; vol. 1282). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- [6] Génétique et génomique du SARS-CoV-2 .pdf.
- [7] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China [Internet]. *Pathology*; 2020 janv [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.24.919183>
- [8] The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016817021500115X?token=69A354627323A6C4FA48E2AA69D1BC37433A3E1B690C24E164628CEF5245398E2C63B0B25A39E2BE7B4EE9FE44032831&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220928151955>

- [9] Corona Replication pathogense et stratégie TTT .pdf.
- [10] Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* avr 2020;55(4):2000607.
- [11] Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology.* 2004;203(2):631-7.
- [12] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research.* 1 juill 2020;24:91-8.
- [13] Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. In: *Advances in Virus Research* [Internet]. Elsevier; 2006 [cité 4 oct 2022]. p. 193-292. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352706660053>
- [14] Expression, purification, and characterization of SARS coronavirus RNA polymerase - ScienceDirect [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268220500139X>
- [15] Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2095177920302045?token=FC017AA6183750B0C1E23C87AF995FA51CF3B5EBBDA0355009E7B03A9E4EE67C0921818D638B0187A0F8E69A79E78A23&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221004125405>
- [16] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(4):424-32.
- [17] Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* mars 2012;76(1):16-32.
- [18] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* févr 2020;395(10223):497-506.

- [19] Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*. mai 2020;55(5):105954.
- [20] Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2020;30(6):e2141.
- [21] To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. mai 2020;20(5):565-74.
- [22] Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications [Internet]. *medRxiv*; 2020 [cité 4 oct 2022]. p. 2020.03.30.20047365. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2>
- [23] Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 29 juill 2020;8:383.
- [24] Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiol Aust*. 17 mars 2020;41(1):45-50.
- [25] Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1473309920302000?token=DE225F27601B0B1BE1FA05EE63D5C287B21EAED366B7F7281CF59AF35A68076C45E159984E3BAB0219869373060ECB22&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221025141032>
- [26] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 mars 2020;382(12):1177-9.
- [27] Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 4 mai 2021;14(5):601-21.

- [28] World Health Organization. Modes of Transmission of Virus Causing COVID-19: Implications for IPC Precaution Recommendations. (2020). Available online at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipcprecaution-recommendations> (accessed June 11, 2020).
- [29] Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 28 mai 2020;382(22):2081-90.
- [30] Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*. avr 2020;20(4):410-1.
- [31] Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. 2020;2.
- [32] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
- [33] Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. juill 2020;26(7):1470-7.
- [34] Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. Dynamically Modeling SARS and Other Newly Emerging Respiratory Illnesses: Past, Present, and Future. *Epidemiology*. nov 2005;16(6):791-801.
- [35] Choi S, Jung E, Choi BY, Hur YJ, Ki M. High reproduction number of Middle East respiratory syndrome coronavirus in nosocomial outbreaks: mathematical modelling in Saudi Arabia and South Korea. *Journal of Hospital Infection*. juin 2018;99(2):162-8.
- [36] Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*. déc 2020;41(12):1100-15.
- [37] Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls* [internet]. 2022;

- [38] Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 9 avr 2021;70(14):519-22.
- [39] 31.12.2022.COVID-19.Morocco.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.covidmaroc.ma/Documents/BULLETTIN/31.12.2022.COVID-19.Morocco.pdf>
- [40] SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0092867420302294?token=E48F0804DA4BF9E69B3724066EC885D8B83D3B4BBB1D0E083566295F45ECC2F5AB221EAF86AD3974CF9C755DC7D316C0&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220801162040>
- [41] Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. avr 2021;54(2):159-63.
- [42] Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [cité 1 août 2022]; Disponible sur: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf>
- [43] doi:10.1016/j.cell.2008.02.043 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0092867408003401?token=F531FE8335ECDB405F0C900FE5FFB136B7122C9E1F451811A9E881EC0ADC38F08C85FCDFABE1A61CA1CE42E2A75A0ABD&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220801170002>
- [44] Huppert L, Matthay M, Ware L. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2019;40(01):031-9.
- [45] The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0896841120300469?token=8173258556B6B2CAC07E2E1D2BDDCD4FEDE180E55ACF7B98F10EE256B510A8E6005DCBD83CEE01EE047E0A254C2AEED&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220801171540>

- [46] COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2090123220300540?token=348FB65E1CCCC9F6EAB649A8FDF317578F49A745C65793F6EEDFA448B2BEFA644E5E5123E6DCB4CC96EF05338881BE14&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221025215901>
- [47] The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application | Annals of Internal Medicine [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M20-0504>
- [48] Who-China-Joint-Mission-on-Covid-19-Final-Report.pdf. Available online at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-jointmission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed June 1, 2020).
- [49] Cureus | A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/29670-a-comprehensive-literature-review>
- [50] Ottestad W, Seim M. COVID-19 with silent hypoxemia. Tidsskrift for Den norske legeförening. :3.
- [51] Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. Science. mai 2020;368(6490):455-6.
- [52] Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. juill 2020;163(1):3-11.
- [53] Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. Eur Arch Otorhinolaryngol. juill 2020;277(7):1885-97.
- [54] Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. déc 2020;12(1):8.

- [55] Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2021 [cité 26 oct 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.582932>
- [56] Hasan SS, Kow CS, Hadi MA, Zaidi STR, Merchant HA. Mortality and Disease Severity Among COVID-19 Patients Receiving Renin-Angiotensin System Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. déc 2020;20(6):571-90.
- [57] The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S073646792030398X?token=D94F3FB63327DC912A1E38A8CE068BED2B08676AFFD6B7B202054CFB91A5CDDCF989ACE3647390300B540323F1E952E9&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221026015220>
- [58] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- [59] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 avr 2020;323(13):1239-42.
- [60] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1775-6.
- [61] COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.14057>
- [62] Albarello F, Pianura E, Di Stefano F, Cristofaro M, Petrone A, Marchioni L, et al. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 avr 2020;93:192-7.

- [63] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *American Journal of Roentgenology*. juill 2020;215(1):87-93.
- [64] Valette X, Cheyron D du, Goursaud S. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 nov 2020;20(11):1230.
- [65] Extrapulmonary manifestations of COVID-19_ Radiologic and clinical overview | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0899707120301674?token=002066257654A98913AC81578BCBEA5D34D5598797A6D725CC7BFCE099ADC2D0FDCC24CCE3F8EABFDA5E43D776CAB8B3&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221026025325>
- [66] Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021;84(1):3-8.
- [67] Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
- [68] Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. juin 2020;80(6):656-65.
- [69] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-7.
- [70] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061.
- [71] Dutta D, Naiyer S, Mansuri S, Soni N, Singh V, Bhat KH, et al. COVID-19 Diagnosis: A Comprehensive Review of the RT-qPCR Method for Detection of SARS-CoV-2. *Diagnostics*. 20 juin 2022;12(6):1503.

- [72] Maia R, Carvalho V, Faria B, Miranda I, Catarino S, Teixeira S, et al. Diagnosis Methods for COVID-19: A Systematic Review. *Micromachines*. 19 août 2022;13(8):1349.
- [73] Asghar R, Rasheed M, ul Hassan J, Rafique M, Khan M, Deng Y. Advancements in Testing Strategies for COVID-19. *Biosensors*. 13 juin 2022;12(6):410.
- [74] Rotondo JC, Martini F, Maritati M, Caselli E, Gallenga CE, Guarino M, et al. Advanced Molecular and Immunological Diagnostic Methods to Detect SARS-CoV-2 Infection. *Microorganisms*. 10 juin 2022;10(6):1193.
- [75] Asrani P, Eapen MS, Chia C, Haug G, Weber HC, Hassan MdI, et al. Diagnostic approaches in COVID-19: clinical updates. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 1 févr 2021;15(2):197-212.
- [76] Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2. *Journal of Virology* [Internet]. déc 2010 [cité 26 nov 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01542-10>
- [77] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. mars 2019;17(3):181-92.
- [78] Malainou C, Herold S. [Influenza]. *Internist (Berl)* 2019;60:1127–35.
- [79] SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses | *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.81>
- [80] Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infectious Disease Clinics*. 1 déc 2019;33(4):869-89.
- [81] Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease | *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00102-14>

- [82] Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0163445312002885?token=95F1504CFFC6DE3B602921470530CB76D47B954A264F682752E531CA515F7873F54743635E4BE96726E5410318B49EEF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221011213028>
- [83] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.2020200490>
- [84] Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19)_ A pictorial review | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0899707120301017?token=F996B67B0B256230B685BE5B9D48B86C5B8809E0261441C8A26FE51BC658B49E1C4B052933D0329EC18F65600B451826&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221011224719>
- [85] Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update—Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 27 févr 2020;200527.
- [86] Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 13 févr 2020;200370.
- [87] COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis - Mohamadian - 2021 - The Journal of Gene Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jgm.3303>
- [88] Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 1 avr 2021;49(4):598-622.
- [89] Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440920311541>

- [90] Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9342381/?report=reader>
- [91] Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 janv 2005;55(1):10-21.
- [92] 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. juill 2020;56(1):105949.
- [93] 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. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2020;50(4):384.
- [94] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 21 avr 2020;10.1097/CCM.0000000000004363.
- [95] nouveau-protocole-tharapeutique.png (1151×673) [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://medias24.com/content/uploads/2022/01/18/nouveau-protocole-tharapeutique.png?x60646&fbclid=IwAR2HshJcIaAycwdPFSAqA2l58OxLW9FpdVjTmK6RIQJbruA3V3no5fpr4g0>
- [96] Baron S, Levy-Bruhl D, Drucker J. Vaccinations. Immunologic and microbiologic principles, indications, contraindications, accidents, efficacy (schedule and compulsory aspects of vaccination excluded). *Rev Prat* 1998;48:539–44 .
- [97] Anderson RM, May RM. Immunisation and herd immunity. *Lancet* 1990;335:641–5.
- [98] Hinman AR, Orenstein WA, Mortimer EA. When, where, and how do immunizations fail? *Annals of Epidemiology*. nov 1992;2(6):805-12.

- [99] Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA. Vaccines E-Book. Elsevier Health Sciences; 2012. 1571 p.
- [100] Girard MP, Steele D, Chagnat CL, Kieny MP. A review of vaccine research and development: human enteric infections☆. *Vaccine*. 5 avr 2006;24(15):2732-50.
- [101] Edwards KM, Decker MD (2008) Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds) *Vaccines*, 5th edn. Elsevier, New York, pp 467–518 .
- [102] Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA et al (2008) Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds) *Vaccines*, 5th edn. Elsevier, New York, pp 259–290.
- [103] WER7828_241-250.pdf [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/232210/WER7828_241-250.PDF
- [104] Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2009 [cité 14 août 2022];(1). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd000977.pub2>
- [105] Fiore AE, Feinstone FM, Bell BP (2008) Hepatitis A vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds) *Vaccines*, 5th edn. Elsevier, New York, pp 177–204 .
- [106] Sutter RW, Kew OM, Cochi SL (2008) Poliovirus vaccine—live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds) *Vaccines*, 5th edn. Elsevier, New York, pp 631–686 .
- [107] Vesikari T, Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Gershon A. Increasing Coverage and Efficiency of Measles, Mumps, and Rubella Vaccine and Introducing Universal Varicella Vaccination in Europe: A Role for the Combined Vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. juill 2007;26(7):632-8.
- [108] Tuberculosis Vaccine Types and Timings [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/CVI.00718-14>
- [109] Zepp F. Principles of vaccine design—Lessons from nature. *Vaccine*. août 2010;28:C14-24.
- [110] Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2019;36(1):74-81.

- [111] Siegrist CA (2012) Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds) Vaccines, 6th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp 18–36 .
- [112] Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol.* oct 2004;5(10):971-4.
- [113] Zepp F. Principles of Vaccination. In: Thomas S, éditeur. Vaccine Design [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2016 [cité 23 août 2022]. p. 57-84. (Methods in Molecular Biology; vol. 1403). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3387-7_3
- [114] Leo O, Cunningham A, Stern PL (2011) Vaccine immunology. *Perspectives Vaccinol* 1:25–59.
- [115] Smith KA. Toward a molecular understanding of adaptive immunity: a chronology, part I. *Front Immun* [Internet]. 2012 [cité 23 août 2022];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00369/abstract>
- [116] Smith KA. Toward a molecular understanding of adaptive immunity: a chronology – part II. *Front Immun* [Internet]. 2012 [cité 23 août 2022];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00364/abstract>
- [117] Smith KA. Toward a Molecular Understanding of Adaptive Immunity: A Chronology, Part III. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [cité 23 août 2022];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00029/abstract>
- [118] Gasper DJ, Tejera MM, Suresh M. CD4 T-Cell Memory Generation and Maintenance. *Crit Rev Immunol.* 2014;34(2):121-46.
- [119] Takemori T, Kaji T, Takahashi Y, Shimoda M, Rajewsky K. Generation of memory B cells inside and outside germinal centers. *European Journal of Immunology.* 2014;44(5):1258-64.
- [120] Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol.* févr 2021;21(2):83-100.
- [121] Herd immunity threshold for select diseases worldwide 2013 [Internet]. Statista. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/348750/threshold-for-herd-immunity-for-select-diseases/>

- [122] Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *The Lancet*. 24 juill 2004;364(9431):365-7.
- [123] Wang J, Thorson L, Stokes RW, Santosuosso M, Huygen K, Zganiacz A, et al. Single Mucosal, but Not Parenteral, Immunization with Recombinant Adenoviral-Based Vaccine Provides Potent Protection from Pulmonary Tuberculosis. *J Immunol*. 15 nov 2004;173(10):6357-65.
- [124] Lycke N, Bemark M. Mucosal adjuvants and long-term memory development with special focus on CTA1-DD and other ADP-ribosylating toxins. *Mucosal Immunol*. nov 2010;3(6):556-66.
- [125] Wallis J, Shenton DP, Carlisle RC. Novel approaches for the design, delivery and administration of vaccine technologies. *Clinical and Experimental Immunology*. 16 avr 2019;196(2):189-204.
- [126] Azizi A, Kumar A, Diaz-Mitoma F, Mestecky J. Enhancing Oral Vaccine Potency by Targeting Intestinal M Cells. Manchester M, éditeur. *PLoS Pathog*. 11 nov 2010;6(11):e1001147.
- [127] Newsted D, Fallahi F, Golshani A, Azizi A. Advances and challenges in mucosal adjuvant technology. *Vaccine*. mai 2015;33(21):2399-405.
- [128] Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2014;13(9):655-72.
- [129] Wang S, Liu H, Zhang X, Qian F. Intranasal and oral vaccination with protein-based antigens: advantages, challenges and formulation strategies. *Protein Cell*. juill 2015;6(7):480-503.
- [130] Cid R, Bolívar J. Platforms for production of protein-based vaccines: from classical to next-generation strategies. *Biomolecules*. 2021;11(8):1072.
- [131] Velasquez LS, Shira S, Berta AN, Kilbourne J, Medi BM, Tizard I, et al. Intranasal delivery of Norwalk virus-like particles formulated in an in situ gelling, dry powder vaccine. *Vaccine*. juill 2011;29(32):5221-31.

- [132] K. Garg N, Mangal S, Khambete H, K. Sharma P, K. Tyagi R. Mucosal Delivery of Vaccines: Role of Mucoadhesive/Biodegradable Polymers. DDF. 1 juin 2010;4(2):114-28.
- [133] Kim TG, Kim S, Lee MG. The Origin of Skin Dendritic Cell Network and Its Role in Psoriasis. IJMS. 23 déc 2017;19(1):42.
- [134] Bellanti JA. Basic Immunologic Principles Underlying Vaccination Procedures. Pediatric Clinics of North America. juin 1990;37(3):513-30.
- [135] Robbins, J. B. et al. Prevention of invasive bacterial diseases by immunization with polysaccharide–protein conjugates. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 146, 169–180 (1989).
- [136] Kumar V. Vaccines: the History and Future [Internet]. IntechOpen; 2019. Disponible sur: <https://books.google.co.ma/books?id=Hpj8DwAAQBAJ>
- [137] Bachmann, M.F. and Jennings, G.T. (2010). Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. Nature Review Immunology 10(11), 787–796.
- [138] Felipe MJB. Equine clinical immunology. John Wiley & Sons; 2015.
- [139] Clem A. Fundamentals of vaccine immunology. J Global Infect Dis. 2011;3(1):73.
- [140] Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS. New generation vaccines. Marcel Dekker New York; 2004.
- [141] Salisbury D, Ramsay M, Noakes K. Green book: immunisation against infectious disease. 2006. Printed in Great Britain. :1-25.
- [142] Ellis, R.W. (2008). Technologies for making new vaccines. In: Plotkin, S., Orenstein, W. and Offit, P. (eds). Vaccines, pp. 1335–1355. Philadelphia, Saunders.
- [143] Shams, H. (2005). Recent developments in veterinary vaccinology. The Veterinary Journal 170(3), 289–299.
- [144] Volkova, E., Frolova, E., Darwin, J.R., Forrester, N.L., Weaver, S.C. and Frolov, I. (2008). IRES-dependent replication of Venezuelan equine encephalitis virus makes it highly attenuated and incapable of replicating in mosquito cells. Virology 377, 160–169.

- [145] Rossi, S.L., Guerbois, M., Gorchakov, R., Plante, K.S., Forrester, N.L. and Weaver, S.C. (2013). IRES-based Venezuelan equine encephalitis vaccine candidate elicits protective immunity in mice. *Virology* 437(2), 81–88.
- [146] Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. Vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Infectious Diseases Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 31 mai 2018 [cité 6 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001261.pub4>
- [147] World Health Organization. Immunological basis for immunization : measles - update 2009. Update 2009. 2009;51.
- [148] Abbas, A.K., Lichtman, A.H., and Pillai, S. (2007a). Immunity to microbes. In: Abbas, A.K., Lichtman, A.H., and Pillai, S. (eds). *Cellular and Molecular Immunology*, pp. 351–373. Philadelphia, Saunders.
- [149] Siegrist, C.-A. (2008). Vaccine Immunology. In: Plotkin, S., Orenstein, W. and Offit, P. (eds). *Vaccines*, pp. 17–35. Philadelphia, Saunders.
- [150] Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occupational Medicine*. 1 déc 2007;57(8):552-6.
- [151] Finn, T.M. and Egan, W. (2008). Vaccine additives and manufacturing residuals in United States-licensed vaccines. In: Plotkin, S., Orenstein, W. and Offit, P. (eds). *Vaccines*, pp. 73–81. Philadelphia, Saunders.
- [152] Srivastava S.K. and Barnum, D.A. (1985). Studies on the immunogenicity of *Streptococcus equi* vaccines in foals. *Canadian Journal Comparative Medicine* 49(4), 351–356.
- [153] Fine, D.L., Jenkins, E., Martin, S.S., Glass, P., Parker, M.D. and Grimm, B. (2010). A multisystem approach for development and evaluation of inactivated vaccines for Venezuelan Equine Encephalitis virus (VEEV). *Journal of Virology Methods* 163(2), 424.
- [154] Morefield GL, Sokolovska A, Jiang D, HogenEsch H, Robinson JP, Hem SL. Role of aluminum-containing adjuvants in antigen internalization by dendritic cells in vitro. *Vaccine*. févr 2005;23(13):1588-95.

- [155] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology E-book. Elsevier Health Sciences; 2014.
- [156] Cook G. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease (4th edn) by C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport and J.D. Capra. Immunology Today. avr 2000;21(4):201.
- [157] Bizzini B, Blass J, Turpin A, Raynaud M. Chemical Characterization of Tetanus Toxin and Toxoid. European Journal of Biochemistry. 1970;17(1):100-5.
- [158] Bizzini B, Turpin A, Raynaud M. Immunochemistry of Tetanus Toxin. European Journal of Biochemistry. 1973;39(1):171-81.
- [159] Roth, J.A. and Henderson, L.M. (2001). New technology for improved vaccine safety and efficacy. Veterinary Clinics of North America: food animal practice 17(3), 585–597.
- [160] Faure S. Vaccins (1/2). Actualités Pharmaceutiques. juin 2013;52(527):57-60.
- [161] Gebre MS, Brito LA, Tostanoski LH, Edwards DK, Carfi A, Barouch DH. Novel approaches for vaccine development. Cell. mars 2021;184(6):1589-603.
- [162] Saha R, Killian S, S Donofrio R. DNA Vaccines: A Mini Review. DNAG. 1 août 2011;5(2):92-6.
- [163] Xiang ZQ, Pasquini S, He Z, et al. Genetic vaccines- a revolution in vaccinology? 1997; 19: 257-68.
- [164] Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, Jayaraman M, Rajeev KG, Cantley WL, Dorkin JR, et al. (2010). Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther 18, 1357–1364. [PubMed: 20461061].
- [165] Liang F, Lindgren G, Lin A, Thompson EA, Ols S, Rohss J, John S, Hassett K, Yuzhakov O, Bahl K, et al. (2017). Efficient Targeting and Activation of Antigen-Presenting Cells In Vivo after Modified mRNA Vaccine Administration in Rhesus Macaques. Mol Ther 25, 2635–2647. [PubMed: 28958578].
- [166] Chen N, Xia P, Li S, Zhang T, Wang TT, and Zhu J (2017). RNA sensors of the innate immune system and their detection of pathogens. IUBMB Life 69, 297–304. [PubMed: 28374903].

- [167] Full article: Recent advancements in combination subunit vaccine development [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1229719>
- [168] Ryan MP, Walsh G. Veterinary-based biopharmaceuticals. *Trends in Biotechnology*. 1 déc 2012;30(12):615-20.
- [169] Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: Diversity of targets and production systems and advances in clinical development - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12015563>
- [170] Baschong W, Hasler L, Häner M, Kistler J, Aebi U. Repetitive versus monomeric antigen presentation: direct visualization of antibody affinity and specificity. *Journal of Structural Biology*. 1 sept 2003;143(3):258-62.
- [171] Roldão A, Silva AC, Mellado MCM, Alves PM, Carrondo MJT. Viruses and Virus-Like Particles in Biotechnology: Fundamentals and Applications. *Comprehensive Biotechnology*. 2017;633-56.
- [172] Bellier B, Huret C, Miyalou M, Desjardins D, Frenkiel MP, Despres P, et al. DNA vaccines expressing retrovirus-like particles are efficient immunogens to induce neutralizing antibodies. *Vaccine*. sept 2009;27(42):5772-80.
- [173] Bellier B. Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. *Revue Francophone des Laboratoires*. déc 2009;2009(417):69-77.
- [174] Torres-Estrella CU, Reyes-Montes M del R, Duarte-Escalante E, Sierra Martínez M, Frías-De-León MG, Acosta-Altamirano G. Vaccines Against COVID-19: A Review. *Vaccines*. 10 mars 2022;10(3):414.
- [175] Soraci L, Lattanzio F, Soraci G, Gambuzza ME, Pulvirenti C, Cozza A, et al. COVID-19 Vaccines: Current and Future Perspectives. *Vaccines*. 13 avr 2022;10(4):608.
- [176] Zinatizadeh MR, Zarandi PK, Zinatizadeh M, Yousefi MH, Amani J, Rezaei N. Efficacy of mRNA, adenoviral vector, and perfusion protein COVID-19 vaccines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. févr 2022;146:112527.

- [177] W.H. Organization, World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) dashboard, (2020).
- [178] Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou Q. A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. *ACS Cent Sci.* 28 avr 2021;7(4):512-33.
- [179] Lundstrom K. The Current Status of COVID-19 Vaccines. *Frontiers in Genome Editing* [Internet]. 2020 [cité 16 nov 2022];2. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgeed.2020.579297>
- [180] Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018 [cité 16 nov 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01963>
- [181] Alturki SO, Alturki SO, Connors J, Cusimano G, Kutzler MA, Izmirly AM, et al. The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [cité 16 nov 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01880>
- [182] Full article: Recombinant vaccines for COVID-19 [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1820808>
- [183] Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgraduate Medical Journal.* 1 mai 2022;98(1159):389-94.
- [184] 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.* 10 déc 2020;NEJMoa2034577.
- [185] Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med.* mai 2021;27(5):790-2.
- [186] Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med.* mai 2021;27(5):917-24.

- [187] 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*. 30 déc 2020;NEJMoa2035389.
- [188] Du S, Liu P, Zhang Z, Xiao T, Yasimayi A, Huang W, et al. Structures of SARS-CoV-2 B.1.351 neutralizing antibodies provide insights into cocktail design against concerning variants. *Cell Res*. oct 2021;31(10):1130-3.
- [189] Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. févr 2021;21(2):73-82.
- [190] Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *npj Vaccines*. 6 mars 2020;5(1):1-3.
- [191] 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. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 16 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8220996/>
- [192] A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development | ACS Central Science [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acscentsci.1c00120>
- [193] 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*. 9 janv 2021;397(10269):99-111.
- [194] van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. oct 2020;586(7830):578-82.
- [195] Ghiasi N, Valizadeh R, Arabsorkhi M, Hoseyni TS, Esfandiari K, Sadighpour T, et al. Efficacy and side effects of Sputnik V, Sinopharm and AstraZeneca vaccines to stop COVID-19; a review and discussion. *Immunopathol Persa*. 5 juin 2021;7(2):e31-e31.
- [196] Fallet B, Miauton A, Comte D, Ribic C, Muller YD. [COVID-19 vaccines: vaccine targets, immunogenicity and allergic reactions]. *Rev Med Suisse*. 1 avr 2021;17(733):690-6.

- [197] Touati, Saida, Hanane Aoun, and Lilia Rechach. COVID 19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Diss. Université Larbi Tébessi-Tébessa, 2022.
- [198] Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. JAMA. 6 avr 2021;325(13):1318-20.
- [199] Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age and Ageing. 1 mars 2021;50(2):279-83.
- [200] Sabitha S, Shobana N, Prakash P, Padmanaban S, Sathiyashree M, Saigeetha S, et al. A Review of Different Vaccines and Strategies to Combat COVID-19. Vaccines. mai 2022;10(5):737.
- [201] Shahzamani K, Mahmoudian F, Ahangarzadeh S, Ranjbar MM, Beikmohammadi L, Bahrami S, et al. Vaccine design and delivery approaches for COVID-19. International Immunopharmacology. nov 2021;100:108086.
- [202] 03.01.2023.COVID-19.Morocco.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.covidmaroc.ma/Documents/BULLETTIN/03.01.2023.COVID-19.Morocco.pdf>
- [203] Magadmi RM, Kamel FO. Beliefs and barriers associated with COVID-19 vaccination among the general population in Saudi Arabia. BMC Public Health. 21 juill 2021;21(1):1438.
- [204] Riad A, Pokorná A, Attia S, Klugarová J, Koščík M, Klugar M. Prevalence of COVID-19 Vaccine Side Effects among Healthcare Workers in the Czech Republic. Journal of Clinical Medicine. janv 2021;10(7):1428.
- [205] Rabail R, Ahmed W, Ilyas M, Rajoka MSR, Hassoun A, Khalid AR, et al. The Side Effects and Adverse Clinical Cases Reported after COVID-19 Immunization. Vaccines. avr 2022;10(4):488.
- [206] Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 24 sept 2021;70(38):1337-43.

- [207] Craig AM, Hughes BL, Swamy GK. Coronavirus disease 2019 vaccines in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 1 mars 2021;3(2):100295.
- [208] Klugar M, Riad A, Mekhemar M, Conrad J, Buchbender M, Howaldt HP, et al. Side Effects of mRNA-Based and Viral Vector-Based COVID-19 Vaccines among German Healthcare Workers. *Biology*. août 2021;10(8):752.
- [209] Mathioudakis AG, Ghrew M, Ustianowski A, Ahmad S, Borrow R, Papavasileiou LP, et al. Self-Reported Real-World Safety and Reactogenicity of COVID-19 Vaccines: A Vaccine Recipient Survey. *Life*. mars 2021;11(3):249.
- [210] Zare H, Rezapour H, Mahmoodzadeh S, Fereidouni M. Prevalence of COVID-19 vaccines (Sputnik V, AZD-1222, and Covaxin) side effects among healthcare workers in Birjand city, Iran. *International Immunopharmacology*. 1 déc 2021;101:108351.
- [211] Department of Pharmacology, Government Medical College, Gondia, Maharashtra, India, Jaiswal KM, Dudhgaonkar S, Department of Pharmacology, Government Medical College, Gondia, Maharashtra, India, Raghute L, Department of Pharmacology, Government Medical College, Gondia, Maharashtra, India, et al. An assessment of AEFI COVID-19 vaccination in health care workers at a tertiary health care centre in central India. *Microbiol Res Int*. juin 2021;9(2):46-50.
- [212] Bati S, Burucu R, Cantekin I, Dönmez H. Determining The Side Effects Of Covid-19 (Sinovac) Vaccination On Nurses; An Independent Descriptive Study. *Konuralp Medical Journal*. 30 août 2021;13(S1):479-87.
- [213] Stefanelli P, Rezza G. COVID-19 Vaccination Strategies and Their Adaptation to the Emergence of SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines*. 6 juin 2022;10(6):905.
- [214] Booster Shots and Additional Doses for COVID-19 Vaccines — What You Need to Know [Internet]. 2022 [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/booster-shots-and-third-doses-for-covid19-vaccines-what-you-need-to-know>

- [215] Thompson MG. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19—Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [cité 17 nov 2022];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e3.htm>
- [216] Müller M, Volzke J, Subin B, Müller S, Sombetzki M, Reisinger EC, et al. Single-dose SARS-CoV-2 vaccinations with either BNT162b2 or AZD1222 induce disparate Th1 responses and IgA production. *BMC Medicine*. 19 janv 2022;20(1):29.
- [217] Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimed N, et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022;26(3):636-53.
- [218] European Medicines Agency. Guide on the Interpretation of Spontaneous Case Reports of Suspected Adverse Reactions to Medicines; European Medicines Agency: London, UK, 2017.
- [219] Coronavirus vaccine - summary of Yellow Card reporting [Internet]. GOV.UK. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- [220] Canada PHA of. COVID-19 vaccine safety: Report on side effects following immunization [Internet]. aem. 2021 [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/#a4>
- [221] Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022;165(4):386-401.
- [222] Saudagar V, Patil S, Goh S, Pothiwala S. Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2022;191(2):919-20.

- [223] Mingot-Castellano ME, Butta N, Canaro M, Gómez del Castillo Solano M del C, Sánchez-González B, Jiménez-Bárceñas R, et al. COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *Vaccines*. juin 2022;10(6):961.
- [224] Saluja P, Amisha FNU, Gautam N, Goraya H. A Systematic Review of Reported Cases of Immune Thrombocytopenia after COVID-19 Vaccination. *Vaccines*. sept 2022;10(9):1444.
- [225] Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;55(1):107-11.
- [226] Stowe J, Kafatos G, Andrews N, Miller E. Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR. *Archives of Disease in Childhood*. 1 févr 2008;93(2):182-3.
- [227] Kuter DJ. Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *British Journal of Haematology*. 2021;195(3):365-70.
- [228] COVID-19 and ITP - Hematology.org [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hematology.org:443/covid-19/covid-19-and-ityp>
- [229] Lee EJ, Beltrami-Moreira M, Al-Samkari H, Cuker A, DiRaimo J, Gernsheimer T, et al. SARS-CoV-2 vaccination and ITP in patients with de novo or preexisting ITP. *Blood*. 10 mars 2022;139(10):1564-74.
- [230] Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):252-61.
- [231] Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination | NEJM [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104840>
- [232] Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 10 juin 2021;384(23):2202-11.

- [233] Wiedmann M, Skattør T, Stray-Pedersen A, Romundstad L, Antal EA, Marthinsen PB, et al. Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Causing a Severe Form of Cerebral Venous Thrombosis With High Fatality Rate: A Case Series. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2021 [cité 26 nov 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.721146>
- [234] Guetl K, Raggam RB, Gary T. Thrombotic Complications after COVID-19 Vaccination: Diagnosis and Treatment Options. *Biomedicines*. 26 mai 2022;10(6):1246.
- [235] Greinacher A, Langer F, Makris M, Pai M, Pavord S, Tran H, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): Update on diagnosis and management considering different resources. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(1):149-56.
- [236] ISTH_VITT_Guidance_2.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf
- [237] Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis | NEJM [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109908>
- [238] Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection - ScienceDirect [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841121000706?via%3Dihub>
- [239] 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.
- [240] Scutelnic A, Brodard J, Kremer Hovinga JA, Arnold M, Heldner MR. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia—A Narrative Review. *CTN*. 11 avr 2022;6(2):11.

- [241] Schönborn L, Thiele T, Kaderali L, Greinacher A. Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT. *N Engl J Med*. 4 nov 2021;385(19):1815-6.
- [242] Azorin DG. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). :70.
- [243] Greinacher A, Langer F, Makris M, Pai M, Pavord S, Tran H, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) - update on diagnosis and management considering different resources: Response to Comment from Yamada et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(2):542-3.
- [244] Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 5 déc 2015;2015(1):631-6.
- [245] Giuffrida G, Condorelli A, Di Giorgio MA, Markovic U, Sciortino R, Nicolosi D, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Haematologica*. 1 avr 2022;107(4):1008-10.
- [246] Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [cité 26 nov 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00946>
- [247] Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. déc 2020;9(12):3851.
- [248] Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection - Lazarian - 2020 - *British Journal of Haematology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16794>
- [249] Cureus | Autoimmune Hemolytic Anemia Exacerbation Associated With COVID-19 Infection and Markedly Elevated Inflammatory Markers [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/71587-autoimmune-hemolytic-anemia-exacerbation-associated-with-covid-19-infection-and-markedly-elevated-inflammatory-markers>

- [250] Jacobs JW, Booth GS. COVID-19 and Immune-Mediated RBC Destruction: A Systematic Review. *American Journal of Clinical Pathology*. 1 juin 2022;157(6):844-51.
- [251] Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology*. 1 janv 2021;26(1):225-39.
- [252] Turgutkaya A, Bolaman AZ, Yavaşoğlu İ. COVID-19-associated Evans syndrome: A case report and review of the literature. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 1 juin 2022 [cité 26 nov 2022];61(3). Disponible sur: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(21\)00347-5/fulltext](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(21)00347-5/fulltext)
- [253] Jaydev F, Kumar V, Khatri J, Shahani S, Beganovic S. A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia after the First Dose of COVID-19 mRNA-1273 Vaccine with Undetected Pernicious Anemia. *Case Reports in Hematology*. 29 janv 2022;2022:e2036460.
- [254] Autoimmune Hemolytic Anemia After mRNA COVID Vaccine - Zainab Fatima, Blair R. A. Reece, J. Suzanne Moore, Robert T. Means, 2022 [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/23247096211073258>
- [255] Bruyne SD, Landeghem SV, Schauwvlieghe A, Noens L. Life-threatening autoimmune hemolytic anemia following mRNA COVID-19 vaccination: don't be too prudent with the red gold. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 mai 2022;60(6):e125-8.
- [256] Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? - Angileri - 2020 - *British Journal of Haematology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16883>
- [257] Hidaka D, Ogasawara R, Sugimura S, Fujii F, Kojima K, Nagai J, et al. New-onset Evans syndrome associated with systemic lupus erythematosus after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Int J Hematol*. 1 mars 2022;115(3):424-7.

- [258] Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood*. 29 oct 2020;136(18):2080-9.
- [259] Pengo V, Del Ross T, Tonello M, Andreoli L, Tincani A, Gresele P, et al. Impact of COVID-19 and COVID-19 vaccination on high-risk patients with antiphospholipid syndrome: a nationwide survey. *Rheumatology*. 1 juin 2022;61(SI2):SI136-42.
- [260] Signorelli F, Balbi GGM, Aikawa NE, Silva CA, Kupa L de VK, Medeiros-Ribeiro AC, et al. Immunogenicity, safety, and antiphospholipid antibodies after SARS-CoV-2 vaccine in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1 juill 2022;31(8):974-84.
- [261] Thurm C, Reinhold A, Borucki K, Kahlfuss S, Feist E, Schreiber J, et al. Homologous and Heterologous Anti-COVID-19 Vaccination Does Not Induce New-Onset Formation of Autoantibodies Typically Accompanying Lupus Erythematoses, Rheumatoid Arthritis, Celiac Disease and Antiphospholipid Syndrome. *Vaccines*. févr 2022;10(2):333.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 29

سنة : 2023

التطعيم ضد سارس - كوف - 2: الحالة الراهنة للمعرفة والآفاق

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد عمر الخليفة

المزاد في 21 دجنبر 1996 بالقصر الكبير

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فيروس كورونا؛ كوفيد 19؛ التطعيم؛ الآثار الجانبية للتطعيم ضد كوفيد - 19؛
الاضطرابات الدموية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عز العرب مسرار
مشرف	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيد حفيظ الزاهد
عضو	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيد أنس جعايدي
عضو	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيد هشام العناز
عضوة	أستاذ في علم الفيروسات السيدة سعاد بنكيران
	أستاذة في علم الدم البيولوجي