



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



Année : 2022

Thèse N°: 73

LA PHARMACOVIGILANCE À L'ÈRE DE LA
COVID-19, À L'ECHELLE NATIONALE ET
INTERNATIONALE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../06/2022

PAR

Madame Basma EL GAMAH

Née le 14 AVRIL 1996 à SIDI YAHYA EL GHARB

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Covid-19, Traitement, Pharmacovigilance, Vaccinovigilance

Membres du Jury :

Monsieur Yahia CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Président

Madame Samira SERRAGUI

Professeur de Pharmacologie

Rapporteur

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Juge

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



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 étudiantes

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 Étudiantes, 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

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

* Enseignant Militaire

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. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA 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

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMFA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

* Enseignant Militaire

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*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V 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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

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

Neurologie
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. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie

* Enseignant Militaire

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
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

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
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

* Enseignant Militaire

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

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
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 Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
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 Noureddine

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

* Enseignant Militaire

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*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
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 Lamyra
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités Rabat*
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

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

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie

* Enseignant Militaire

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

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

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. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
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 JAOUDI 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

Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

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
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. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*

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

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L

* Enseignant Militaire

Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

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
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie

* Enseignant Militaire

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
 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 OUFAA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 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*
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae

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 Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie

* Enseignant Militaire

Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Généétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Généétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Généétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

* Enseignant Militaire

شكراً يا الله على هذه النعم
ولأنك وضعتني في هذا الطريق شكراً يا الله
لأنك تجعلني أستشعر حبك ورحمتك في أقسى
الأوقات وأطمئن .

الوقت والرحمة .

DÉDICACES

A ma famille de sang,

A ma famille de cœur,

**A mes précieux parents,
Sabah Merabet et Abdellaziz El Gamah,**

Ces humbles mots échoueront sans aucun doute, à vous exprimer toute la gratitude, toute l'affection et toute la reconnaissance que je vous dois.

Ce travail est le fruit de tous vos sacrifices.

Toutes mes réussites, petites et grandes, vous reviennent, et sont le témoignage d'un long cheminement, éclairé par votre soutien incessamment infaillible, bercé par votre amour généreusement inconditionnel, empreinté par votre bienveillance prodigieusement contagieuse.

Je vous aime fort !



**A mon très cher époux,
Abdeslam Yammouri,**

Je dédie ce travail à toi, mon ami, mon confident, mon repère et père de notre enfant. Je le dédie aussi à notre couple, unique en son genre, pleine d'amour, et résistant à toutes les vicissitudes de la vie.

Tous les remerciements du monde ne seront être à la hauteur de l'amour et l'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'épaules et soutiens dans les moindres détails de la vie, en me procurant confiance et stabilité. Je t'aime, que Dieu te préserve et te protège.

**A mes adorables petites sœurs,
Alounati et Aroumati,**

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence rassurante, par votre amour dévoué et votre tendresse fraternelle.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection. Vous occupez une place unique dans mon cœur, et vivre avec vous me manque terriblement. Je vous aime tellement. Puisse Dieu préserver notre indéfectible union !

**A la prunelle de mes yeux, mon bout de chou,
Mon Joud,**

Je suis si fière d'être ta maman, et si émue et émerveillée de te voir grandir sous mes yeux, Allah yhefedek. Notre amour pour toi ne cesse de grandir avec toi, nous t'aimons si fort que même les nuits sans sommeil, certes fatigantes, mais ne sont point regrettables. Tu es mon ange gardien, mon grand trésor. Je t'aime !

**A mon grand frère,
Iliass Massabih,**

Je profite de cette occasion pour te rappeler à quel point tu comptes pour moi. Tu m'as poussée, bec et ongles à passer le concours de pharmacie et je t'en suis profondément reconnaissante. Tu a toujours été, une source d'inspiration, un modèle, bien plus qu'un grand frère.

A mes deuxièmes parents,

Oncle Yahya et khalti Soumia,

Et à notre Zaka, Samouka, Marouati et Marouani,

Vous avez toujours cru en moi, encouragée, soutenue et aimée comme votre propre fille/sœur. Vous êtes ma famille et je vous aime tellement.

A mes beaux parents,

Oncle Abdelwahab, khalti Fatima,

Et à Najib, Siham et Adam,

Vous m'avez accueilli les bras ouverts.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous. Pour vos conseils, prières et votre soutien moral.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

A Mée et Milala,

J'espère vous rendre fières par ce travail que je vous dédie affectueusement.

Merci pour votre tendresse, votre soutien et vos perpétuelles prières.

A la mémoire de mes deux grands-pères,

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accueillir dans Ifirdaws laâla.

A toute ma famille, maternelle et paternelle,

Je vous dédie cette thèse, reflet de mon profond amour et de mon fidèle attachement.

A mes chers amis,

Amatou, Sara, Meryem, Lina, Kaoutar, Imane, Younes, Anouar, Ali, Yassir, Balsam, Najlae, Safae, Houda,

Que ce travail soit pour vous un modeste témoignage de ma profonde amitié.

REMERCIEMENTS

Aux honorables membres de notre jury,

**À Notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Yahya CHERRAH
Professeur de Pharmacologie.**

Votre Présidence de cette thèse constitue un grand honneur et un distingué privilège pour nous.

En tant que notre enseignant, nous avons eu l'honneur d'estimer considérablement vos appréciables qualités humaines et professionnelles.

Nous avons pu admirer de près votre rigueur respectable et votre engagement indéfectible, qui font de vous un Professeur exemplaire.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements.



**À Notre Maître et Rapporteur de thèse,
Madame le Professeur Samira SERRAGUI
Professeur de Pharmacologie.**

Nous attestons avec un grand honneur et une immense considération, la confiance dont vous nous avez fait preuve pour avoir bien voulu encadrer et diriger cette thèse.

Vos orientations éclairées et vos conseils pertinents nous ont enthousiasmés pour doubler d'efforts et faire de notre mieux pour être à la hauteur de vos aspirations encourageantes.

C'est pour nous une grande fierté et une satisfaction intense d'avoir accompli ce travail avec vous.

Votre modestie et votre gentillesse, conjuguées à votre haut niveau de professionnalisme et d'abnégation, seront inoubliables le long de toute notre carrière.

Nous saluons avec grande reconnaissance votre disponibilité et votre écoute et nous tenons avec un profond respect à vous adresser à cet égard nos cordiaux remerciements.



**À Notre Maître et Juge de thèse,
Madame le Professeur Mina AIT EL CADI,
Professeur de Toxicologie**

Nous sommes très honorés par votre présence au sein de notre jury et nous vous rendons un grand hommage.

Votre clairvoyance et votre sagesse, en harmonie avec votre grande expérience professionnelle, nous ont révélé une autre dimension du monde médical et ont donné une autre signification morale à nos aspirations socioprofessionnelles.

Nous nous permettons de vous présenter à travers cet humble témoignage notre immense gratitude pour votre précieux temps et pour tous les considérables efforts déployés pour faire de nous des bons successeurs d'un bon prédécesseur.



**À Notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Professeur Yassir BOUSLIMAN,
Professeur de Toxicologie**

Nous sommes ardemment sensibles d'avoir accueilli et accepté avec gentillesse de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes marqués par l'exemplarité dans vous faites preuve tant au niveau professionnel qu'au niveau humain, et nous vous témoignons pour cela avec un grand respect notre profonde satisfaction.

Nous nous attachons à vos grandes valeurs qui constituent un espoir tangible pour notre carrière.

Avec nos remerciements les plus chaleureux, nous apprécions avec grande reconnaissance vos louables efforts.



Liste des abréviations

3 CL :	(Protéase) 3 Chymotrypsine-Like
ACE2 :	Angiotensine-Converting Enzyme 2
ACSoMP :	Advisory Committee on Safety of Medicinal Products
ALAT :	ALanine-Amino-Transférase
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN :	Acide RiboNucléique (en anglais RNA : RiboNucleic Acid)
ASAT :	ASpartate-Amino-Transférase
ATC :	Anatomical Therapeutic and Chemical
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
BNPV :	Base Nationale de PharmacoVigilance
CAPM :	Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc
CHM :	Commission on Human Medicines
CNPV :	Centre National de Pharmacovigilance
CNSS :	Caisse Nationale de Sécurité Sociale
COVID-19 :	COronaVirus Disease 2019
CPA :	Antigen-Presenting Cell
CNPV :	Centre National de PharmacoVigilance
CRPV :	Centres Régionaux de PharmacoVigilance
DELM :	Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies
DRESS :	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EI :	Effets Indésirables
EIM :	Effet Indésirable des Médicaments
EIPV :	Événement Indésirable Post Vaccinl
EIPVs :	Événements Indésirables Post Vaccinaux
EISI :	Événement Indésirable à Intérêt Spécial
EMA :	European Medicines Agency
FDA :	Food and Drug Administration
FMPR :	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
HCoV :	Human Coronavirus
HKU :	Hong Kong University
IBV :	Infectious Bronchitis Virus
ICH :	International Council for Harmonisation
ICTV :	International Committee on Taxonomy of Viruses
IDSA :	Infectious Diseases Society of America

INF :	Interféron
IP :	Inhibiteur de Protéase
JAK :	JaNus kinase
MAPI :	Manifestations Post-vaccinales Indésirables
MedDRA :	Medical Dictionary Regulatory Activities
MERS-CoV :	Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus
MHRA :	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MHV :	Murine Hepatis Virus
NIH :	National Institutes of Health
NL :	Netherlands
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PIDM :	Programme for International Drug Monitoring
PL (protease) :	Papain-Like (Protéase)
PTI :	Purpura Thrombopénique Idiopathique
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RdRp :	RNA-dependent RNA polymerase (ARN polymérase ARN-dépendante)
RNA :	RiboNucleic Acid (Acide RiboNucléique)
RTC :	Replication-Transcription Complex
SARS-CoV :	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus
SARS-CoV-2 :	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus 2
SDRA :	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SGB :	Syndrome de Guillain-Barré
SMMR :	Société Marocaine des Maladies Respiratoires
SOC :	System Organ Class
TGEV :	Transmissible Gastro-Enteritis Virus
TIH :	Thrombopénie Induite par l'Héparine
TMPRSS2 :	TransMembrane PRotease Serine de Sous-type 2
TTS :	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome
TVC :	Thrombose Veineuse Cérébrale
UMC :	Uppsala Monitoring Centre
VAERS :	Vaccine Adverse Event Reporting System
VARS :	Voies Aériennes Respiratoires Supérieures
VHC :	Virus de l'Hépatite C
VOC :	Variants Of Concern
VOI :	Variants Of Interests

WHO : World Health Organization

Liste des figures

Figure 1-Classification et taxonomie des coronavirus	6
Figure 2-Représentation schématique du Sars-Cov-2	7
Figure 3-Différents degré de gravité de la maladie selon l’OMS	9
Figure 4-Programme international de l'OMS pour la pharmacovigilance	12
Figure 5-Cycle de vie viral du Sars-CoV-2 et cibles médicamenteuses potentielles.....	30
Figure 6-Mode d’action de Paxlovid* et de molnupiravir	32
Figure 7-Traitement COVID-19 en cours d’évaluation lors de la 8ème version des lignes directives de l’OMS	34
Figure 8-Recommandations de l’OMS sur les médicaments contre la Covid-19.....	35
Figure 9-Recommandations des NIH pour les patients non hospitalisés	40
Figure 10--Recommandations des NIH pour les patients hospitalisés	40
Figure 11-Mesures générales prises au niveau national.....	41
Figure 12-Protocole thérapeutique national de prise en charge de la Covid-19, datant du 23 mars 2020	42
Figure 13- Protocole national instauré par le ministère de la santé pour de la prise en charge Covid-19 au Maroc	43
Figure 14-Différents outils exploités par UMC.....	44
Figure 15- Répartition selon les régions d’effets indésirables envoyés dans VigiBase dans le cadre du traitement de la COVID-19	46
Figure 16- Répartition selon le sexe des patients dans VigiBase dans le cadre du traitement de la COVID-19	46
Figure 17- Répartition des molécules selon le sexe et l’âge des patients dans VigiBase dans le cadre du traitement de la COVID-19	47
Figure 18-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour le favipiravir en tant que médicament suspecté ou en interaction dans le cadre de traitement de la Covid-19	48
Figure 19-Nombre de nouveaux signalements reçus dans VigiBase pour le favipiravir [137]	48
Figure 20-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour les glucocorticoïdes en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d’autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19	50
Figure 21-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour les héparines en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d’autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19.....	52
Figure 22-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour remdesivir en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d’autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19.	53

Figure 23-Nombre de signalements d'effets indésirables hépatiques reçus dans VigiBase pour remdesivir.....	54
Figure 24-Nombre de signalements rénaux reçus dans VigiBase pour remdesivir [146].....	55
Figure 25-Nombre de signalements d'EI dermatologues reçus dans VigiBase pour remdesivir	55
Figure 26-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour tocilizumab en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19.	56
Figure 27-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour sarilumab en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19.	57
Figure 28-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour l'azithromycine en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19	58
Figure 29-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour la chloroquine en tant que médicament suspecté dans le cadre de traitement de la Covid-19	59
Figure 30-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour l'azithromycine en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19	60
Figure 31-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour l'ivermectine en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19	61
Figure 32-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour Lopinavir/ritonavir en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19.....	61
Figure 33-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour oseltamivir en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre du traitement de la Covid-19	62
Figure 34-Diagramme présentant la classification des cas selon leur gravité	64
Figure 35-Répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête	65
Figure 36--Répartition des cas d'EIM selon le type de structure hospitalière déclarante	73
Figure 37-L'action prise devant la survenue de l'Effet indésirable.....	75
Figure 38-Evolution des effets indésirables	76
Figure 39-Relation de cause à effet	76
Figure 40-Les étapes du développement d'un vaccin	79
Figure 41-Développement du vaccin Sars-Cov-2 comparé au développement des vaccins traditionnels	80

Figure 42-Pénétration de la particule du vaccin dans la cellule.	86
Figure 43-Absorbtion des protéines S par les cellules présentation d'antigène.	87
Figure 44-Activation des lymphocytes B	87
Figure 45-Fixation des anticorps sur les protéines Spike du virus.	88
Figure 46-Activation des lymphocytes T.	88
Figure 47-Pénétration des adénovirus dans la cellule.	89
Figure 48-Assemblage des protéines Spike.	90
Figure 49-Production de protéines Spike par la cellule d'un papillon.	90
Figure 50-Assemblage des nanoparticules.....	91
Figure 51-Des nanoparticules phagocytées par les cellules présentation d'antigène.	91
Figure 52-Évaluation du lien de causalité : éligibilit.....	95
Figure 53-Algorithmme d'évaluation du lien de causalité	97
Figure 54-Classement des cas de MAPI	97
Figure 55-Principaux effets indésirables liés à la piqûre d'injection du vaccin.....	99
Figure 56-Principaux effets indésirables courants	99
Figure 57-Algorithmme du diagnostic clinique de la TTS	100
Figure 58-Evolution des cas d'effet indésirables pour Pfizer, en France	109
Figure 59-Répartition des effets indésirables non graves pour Pfizer par SOC	109
Figure 60-Répartition des EI par SOC en fonction du nombre d'injection de Moderna.....	115
Figure 61-Répartition des effets indésirables du vaccin AstraZeneca par System Organ Class (SOC).....	123
Figure 62-Diagramme des EIPVs déclarés selon le mois	135
Figure 63-Pays Africains déclarants les EIPVs	135
Figure 64-Répartition selon gravité des cas, par type de vaccin anti-Covid, au Maroc.....	137

Liste des tableaux

Tableau 1--Priorisation d'utilisation du traitement anti-SARS-CoV-2	39
Tableau 2-Héparines signalées dans VigiBase avec leurs pourcentages	52
Tableau 3-Médicaments suspectés et signalés moins de 100 fois dans VigiBase dans le cadre du traitement de la Covid-19	63
Tableau 4-Répartition des cas inclus par période.....	64
Tableau 5-Données démographiques par période	65
Tableau 6-Médicaments et associations médicamenteuses imputés dans la période 1	66
Tableau 7-Médicaments et associations médicamenteuses imputés dans la période 2	67
Tableau 8-Effets indésirables signalés pour Hydroxychloroquine	68
Tableau 9-Effets indésirables signalés pour Lopinavir/ritonavir.....	69
Tableau 10-Effets indésirables signalés pour Remdesivir	69
Tableau 11-Effets indésirables signalés pour tocilizumab	70
Tableau 12-Effets indésirables signalés pour dexaméthasone	71
Tableau 13-Médicaments suspectés dans l'aggravation de la Covid-19	72
Tableau 14-Répartition des notifications des cas d'EIM par région du Maroc.....	73
Tableau 15-Caractéristiques démographiques et cliniques des cas d'EIM notifiés et les effets indésirables notifiés selon le système SOC	74
Tableau 16-Effets indésirables les plus rapportés selon le terme préféré de MedDRA.....	75
Tableau 17-Actions préventives et correctives devant les effets indésirables pouvant être observés chez les patients traités par la chloroquine, l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine dans le cadre de l'infection par SARS-CoV-2.....	77
Tableau 18-Principaux vaccins utilisés dans le monde	81
Tableau 19-EISI en lien avec l'immunisation en général	94
Tableau 20-EISI liés à la maladie Covid-19	94
Tableau 21-Liste de contrôle de l'évaluation du lien de causalité	96
Tableau 22-Mesures à prendre à l'issue de l'investigation	98
Tableau 23-Critères majeurs et mineurs définis pour la TTC	101
Tableau 24-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Pfizer	103
Tableau 25-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin AstraZeneca	104
Tableau 26-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Moderna.....	105
Tableau 27-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Johnson	106
Tableau 28-Caractéristiques principales des cas avec événements indésirables graves rapportés Pfizer	110

Tableau 29-Distribution par catégorie et type des événements pour des personnes décédées après une injection par Pfizer.	111
Tableau 30-Distribution des cas de myocardite par rang vaccinal avec le vaccin Pfizer	112
Tableau 31-Distribution des cas de péricardite par rang vaccinal avec le vaccin Pfizer	113
Tableau 32-Présentation synthétique de la répartition des cas pour Moderna	114
Tableau 33- Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Johnson	116
Tableau 34-Caractéristiques générales des cas d'effets évènements indésirables du vaccin Johnson.....	117
Tableau 35-Caractéristiques générales des cas d'effets évènements indésirables du vaccin Johnson (suite)	118
Tableau 36-Délai de survenue des effets indésirables par rapport à la vaccination	118
Tableau 37-Répartition par (SOC) des effets indésirables du vaccin Johnson.....	119
Tableau 38-Répartition par (SOC) des effets indésirables du vaccin Johnson (suite)	120
Tableau 39- Nombre d'injections réalisées avec le vaccin AstraZeneca en France.....	121
Tableau 40-Caractéristiques générales des cas rapportés liés au vaccin AstraZeneca en France	121
Tableau 41--Caractéristiques générales des cas rapportés liés au vaccin AstraZeneca en France (suite)	122
Tableau 42-Détail des effets rapportés par SOC France	124
Tableau 43-Nombre de personnes ayant reçu la première dose d'un vaccin contre la COVID-19 au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022.	125
Tableau 44-Nombre de personnes ayant reçu la deuxième dose d'un vaccin contre la COVID-19 au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022.	125
Tableau 45-Nombre de personnes ayant reçu la troisième dose ou la dose de rappel d'un vaccin contre la COVID-19 au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022.	126
Tableau 46-Nombre de déclarations de Effets indésirables présumées au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022 inclus.	126
Tableau 47-Nombre d'événements thromboemboliques suspectés au Royaume-Uni avec des cas concomitants de thrombocytopénie reçus pour le vaccin AstraZeneca par sexe jusqu'au 20 avril 2022 inclus.....	129
Tableau 48- Nombre d'événements thromboemboliques suspectés au Royaume-Uni avec des cas concomitants de thrombocytopénie reçus pour le vaccin AstraZeneca par tranche d'âge jusqu'au 20 avril 2022 inclus.	130
Tableau 49-Nombre de rapports d'EIPVs au Royaume-Uni associés à une suspicion de myocardite, de péricardite et d'autres termes connexes reçus pour le vaccin AstraZeneca, le vaccin Pfizer et le vaccin Moderna par tranche d'âge du patient.	133

Tableau 50-Nombre de rapports d'EIPVs au Royaume-Uni associés à une suspicion de myocardite, de péricardite et d'autres termes connexes reçus pour le vaccin AstraZeneca, le vaccin Pfizer et le vaccin Moderna par sexe du patient.....	133
Tableau 51-Le taux de notification de chaque type de vaccin.....	136
Tableau 52-Le taux de notification selon les caractéristiques démographiques.....	136
Tableau 53-Les EIPVs classés selon le système Organ Class-MedDRA, notifiés au Maroc ..	.137

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : GENERALITES	4
I. Coronavirus	5
1 Rappel historique	5
2 Aspects virologiques et cliniques	6
2.1 Classification	6
2.2 Caractéristiques structurelles	7
2.3 Cycle viral	7
2.4 Différentes variantes.....	8
2.5 Présentation clinique	8
2.6 Classification de la gravité	9
II. PHARMACOVIGILANCE.....	10
1 Rappel historique	10
2 Définitions	11
2.1 Pharmacovigilance	11
2.2 Effet indésirable des médicaments (EIM).....	11
3 Organisation internationale	12
4 Organisation nationale.....	13
Chapitre II : Traitement.....	15
I. Arsenal thérapeutique exploré pendant la pandémie	16
1 Suivi des différentes pistes thérapeutiques envisagées pour la Covid-19.....	16
1.1 Anticorps monoclonaux	17
1.2 Plasma de convalescence.....	20
1.3 Interférons	21
1.4 Antiviraux	21
1.5 Hydroxychloroquine et chloroquine	24
1.6 Ivermectine	25
1.7 ACE-2 recombinant	25
1.8 Médicaments contre la réaction inflammatoire.....	26
1.9 Anticoagulants	28
1.10 Autres.....	28
2 Mécanismes d'action des principales approches thérapeutiques.....	29
2.1 Cycle viral	30

2.2	Infection	32
2.3	Réaction inflammatoire	33
3	Protocoles internationaux et nationaux retenus	33
3.1	Recommandations émises par l'OMS	33
3.2	Lignes directives des NIH	38
3.3	Mesures prises au niveau national	41
II.	Pharmacovigilance du traitement pour la Covid-19.....	43
1	Suivi des effets indésirables déclarés dans Vigibase.....	43
1.1	Outils de l'UMC	43
1.2	Résultats préliminaires des rapports de Vigibase.....	45
2	Suivi des effets indésirables par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.....	63
2.1	Données générales.....	63
2.2	Médicaments imputés dans le traitement de la Covid-19	65
2.3	Médicaments suspectés dans l'aggravation de la Covid-19	72
3	Suivi des effets indésirables à l'échelle nationale.....	72
3.1	Bilan des déclarations d'EIM au Maroc	72
3.2	Conduites à tenir proposées par le Comité technique et scientifique consultatif	76
	Chapitre III : Vaccination	78
I.	Principaux vaccins testés pour la Covid-19.....	79
1	Particularité du développement du vaccin anti Covid-19.....	79
2	Suivi des autorisations d'utilisation des principaux vaccins contre le Sars-CoV-2	80
2.1	Vaccins à ARN messenger	81
2.2	Vaccins à base d'adénovirus	82
2.3	Vaccin à base de protéines : Novavax.....	84
2.4	Vaccins inactivés	84
3	Mécanismes d'action des principaux vaccins contre le Sars-CoV-2	86
3.1	Vaccins à ARN messenger	86
3.2	Vaccins à base d'adénovirus	89
3.3	Vaccin à base de protéines	90
3.4	Vaccins inactivés	92
II.	Vaccinovigilance	92
1	Définitions et classifications.....	92
1.1	Vaccinovigilance.....	92

1.2	Manifestations Post-vaccinales Indésirables (MAPI).....	93
1.3	Événement Indésirable à Intérêt Spécial (EISI).....	94
2	Méthodes d'évaluation du lien de causalité.....	95
2.1	Étape 1. Éligibilité.....	95
2.2	Étape 2. Liste de contrôle	95
2.3	Étape 3. Algorithme	97
2.4	Étape 4. Classement.....	97
3	Mesures de suivi.....	98
4	Effets indésirables post vaccinaux à l'échelle internationale	98
4.1	Effets indésirables courants.....	98
4.2	Effets indésirables graves	99
4.3	Principaux effets indésirables du vaccin Pfizer	103
4.4	Principaux effets indésirables du vaccin AstraZeneca	104
4.5	Principaux effets indésirables du vaccin Moderna	105
4.6	Principaux effets indésirables du vaccin Johnson.....	106
5	Suivi des effets indésirables post-vaccinaux signalés	107
5.1	Aux États-Unis	107
5.2	En France.....	108
5.3	Au Royaume-Uni	124
5.4	Au Maroc.....	134
	Conclusion	138
	Résumés	141
	Annexes.....	145
	Bibliographie	149

Introduction

L'année 2020 marqua le début d'un tournant historique pour tous les systèmes de santé, tant à l'échelle nationale qu'internationale. Derrière ce chaos mondial, se cache un seul et unique responsable : le SARS-CoV-2 est l'agent pathogène qui a pu bouleverser le monde entier !

Le SARS-CoV-2 demeure l'un des plus grands défis de l'histoire de la science, la gravité potentielle de la maladie qu'il cause et ses complications, parfois mortelles, nécessitent le développement urgent de nouveaux agents thérapeutiques pour prévenir et traiter la Covid-19, mais aussi l'utilisation de quelques molécules prescrites « hors AMM ».

La pandémie Covid-19 est bien plus qu'une crise sanitaire. C'est une calamité humanitaire qui a entraîné des perturbations s'attaquant au cœur même de la vie quotidienne de chaque individu. D'une manière ou d'une autre, la Covid-19 est une dure leçon sur la vulnérabilité intrinsèque de nos sociétés, synonyme d'une tragédie indicible pour de nombreuses familles et d'un avenir imprévisible pour beaucoup d'autres. Très vite l'OMS a compris qu'il s'agissait d'une urgence mondiale massive et heureusement que la révolution technologique, qui s'est construite au fil des dernières décennies, a pu fournir plusieurs nouvelles capacités pour une riposte à la pandémie Covid-19 : le développement de différents vaccins à la vitesse de l'éclair en fait partie ainsi que le séquençage génomique.

Ce dernier a permis au monde d'identifier rapidement le SARS-CoV-2 et de connaître son génome. Le séquençage continu du génome soutient la surveillance de la propagation et de l'activité de la maladie ainsi que l'évolution du virus. En effet, la pandémie Covid-19 est toujours en cours et de nouvelles variantes virales font leur apparition continuellement. Sans omettre que ce contexte pandémique actuel, est accompagné d'une multitude de publications scientifiques, ce qui conduit à une littérature très large et surtout rapidement évolutive.

Afin de garantir la transparence sanitaire et de pouvoir juger la balance bénéfique/risque des thérapies tentées ou proposées, la pharmacovigilance entre en jeu et a une place majeure dans la gestion de cette crise. La sécurité des patients est au centre même de ses objectifs. Le suivi de la pharmacovigilance des patients Covid-19 est une priorité internationale. Toutes les autorités et organisations de santé encouragent cette activité. La surveillance des effets attendus ou inattendus susceptibles d'apparaître puis de s'aggraver aussi bien suite à l'utilisation des médicaments ou associations médicamenteuses pour la prise

en charge des patients atteints de la Covid-19, qu'à la vaccination généralisée, est essentielle pour l'évaluation de la tolérance et de la réponse thérapeutique.

Pour mieux analyser tous ces effets indésirables, mais également pour mieux discerner le rôle des traitements proposés et aussi pour mieux apprécier l'importance de la vaccinovigilance en se concentrant sur l'investigation et les différentes méthodes d'imputabilité ; quelques notions élémentaires sur l'organisation de la pharmacovigilance, ainsi que quelques rappels historiques et de simples éléments de physiopathologie seront utiles, voire nécessaires.

Tout au long de cette thèse, seront décortiqués :

- Les différents protocoles et stratégies mis en place au Maroc, mais également à l'échelle internationale.
- Les mécanismes d'action et d'autres propriétés pharmacologiques des molécules utilisées pour le traitement de la Covid-19, avec un accent particulier sur l'innocuité et l'efficacité factuelles de chaque agent.
- La particularité du développement des vaccins anti Covid-19, leurs mécanismes d'action, et essentiellement l'analyse de tous les événements indésirables post vaccinaux notifiés aussi bien nationalement qu'internationalement.

Chapitre I : GENERALITES

Ce premier chapitre de généralités abordera brièvement deux termes importants :

- **Les coronavirus** : cette partie traitera quelques notions élémentaires, mais pertinentes pour la compréhension de la suite de cette thèse, à savoir un **rappel historique, virologique et clinique** des coronavirus.
- **La pharmacovigilance** : après un **rappel historique** et quelques **définitions**, cette partie s'achèvera par **l'organisation de la pharmacovigilance** à l'échelle **nationale** et **internationale**.

I. Coronavirus

1 Rappel historique

Les coronavirus sont une grande famille de virus, infectant principalement l'espèce animale (mammifères, aviaires et oiseaux) mais également l'humain. Depuis l'apparition du premier coronavirus humain HCoV en 1960 jusqu'à la fin de 2003, les HCoV étaient négligés en médecine humaine. Les premiers coronavirus ont été décrits dans la communauté vétérinaire vers la fin des années 1930. Et les premières connaissances sur la biologie de ces virus ont été acquises à partir de l'étude des coronavirus animaux : notamment le IBV (Infectious Bronchitis Virus) chez le poulet en 1937, le TGEV (Transmissible Gastro-Enteritis Virus) chez le porc en 1946, puis le MHV (Murine Hepatis Virus) chez la souris en 1949. Cependant, ils n'ont reçu l'appellation « coronavirus » que tardivement dans le premier rapport du Comité International de Taxonomie (ICTV) en 1971. Effectivement, les anciennes souches IBV, TGEV et MHV sont aujourd'hui respectivement appelées : avian coronavirus, alphacoronavirus 1 et murine coronavirus [1].

Actuellement, sept coronavirus HCoV sont reconnus pathogènes pour l'humain. On trouve d'abord, les coronavirus dits « classiques » : les HCoV-OC43 et HCoV-229E, identifiés dans les années 1960. Au début des années 2000, deux autres coronavirus ont été identifiés : HCoV-NL63 au Pays bas en 2004 (NL pour Netherlands) et HCoV-HKU1 à Hong Kong en 2005 (HKU pour Hong Kong University), et sont dits « nouveaux ». Ces HCoV sont surtout de circulation hivernale et ne se répliquent qu'au niveau des VARS (Voies Aériennes Respiratoires Supérieures) et sont généralement associés à des infections respiratoires simples à modérées. Ils sont à distinguer des HCoV dits « émergents », le SARS-CoV (Severe Acute Respiratory

Syndrome associated Coronavirus) identifié en mars 2003 et le MERS-CoV (Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus) apparu en 2012 au Moyen-Orient, qui sont les seuls, avec le SARS-CoV-2 à être associés à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu ou SDRA [2]. Ce n'est qu'à l'identification de ce premier SARS-CoV responsable d'une épidémie infectieuse en 2003, que les coronavirus humains ont suscité l'intérêt de la communauté médicale et scientifique. Le dernier virus émergent est celui de la pandémie de COVID-19, sujet de cette thèse. De nouvelles variantes virales apparaissent depuis sa survenue à Wuhan en Chine, en décembre 2019. La COVID-19 est la maladie infectieuse causée par ce nouveau coronavirus ("CO" signifie couronne, "VI" pour virus, "D" disease (maladie) et "19" l'année où elle est apparue), nom donné par l'ICTV le 11 février 2020. Ce même jour, l'ICTV a annoncé que le nom du nouveau virus serait Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère SARS-CoV-2, puisqu'il partage environ 80% de similitude dans la séquence de son génome avec le SARS-CoV [4]. Bien qu'apparentés, les deux virus restent très différents [1].

2 Aspects virologiques et cliniques

2.1 *Classification*

Les coronavirus sont des virus appartenant à l'ordre des Nidovirales, à la famille des Coronaviridae, et à la sous-famille Coronavirinae. La famille des Coronavirinae comprend dans la taxonomie actuelle, quatre genres appelés Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Mis à part HCoV-NL63, HCoV-229E, qui sont des alphacoronavirus, tous les autres coronavirus humains, y compris le Sars-CoV-2, sont des betacoronavirus. [2]

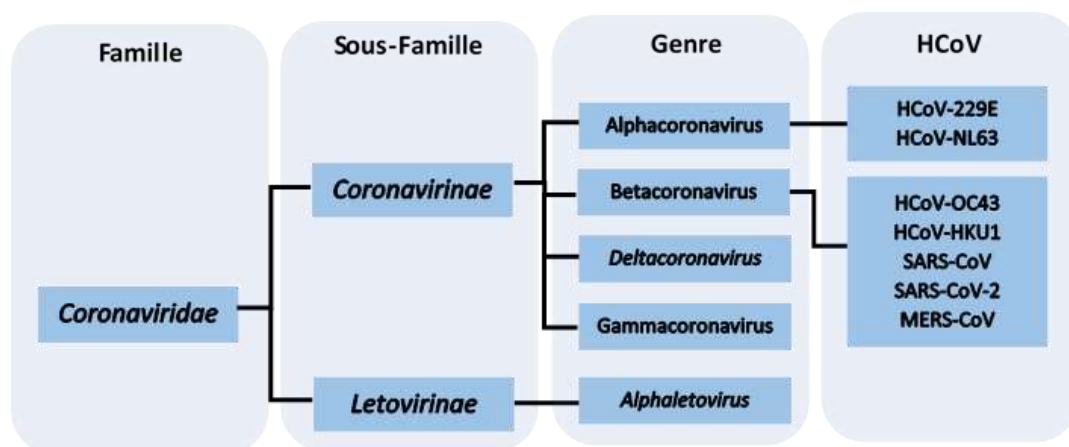


Figure 1-Classification et taxonomie des coronavirus [3]

2.2 Caractéristiques structurelles

Les coronavirus sont des virus enveloppés, schématiquement sphériques, leur surface est hérissée de protéines Spike, donnant un aspect en couronne solaire, d'où leur nom « coronavirus » [4].

Le Sars-CoV-2 constitue un virus à ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive. Sa taille s'élevant précisément à 29903 bases [5].

Quatre types de protéines structurales sont insérées dans l'enveloppe du Sars-CoV-2 :

- Les protéines S (Spike) ou de pointe
- Les protéines de matrice M
- Les protéines d'enveloppe E
- La nucléocapside N

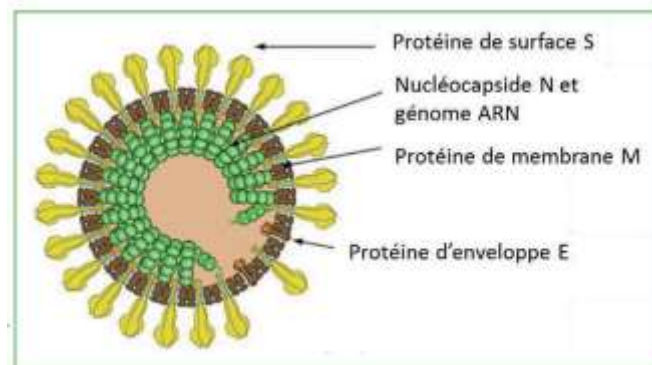


Figure 2- Représentation schématique du Sars-Cov-2 [6]

2.3 Cycle viral

La première étape de la réplication du virus est l'entrée du matériel viral dans le cytoplasme après avoir franchi la membrane cellulaire. Cette étape débute par l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule et repose sur l'interaction spécifique entre les protéines Spike à la surface du Sars-CoV-2 et la glycoprotéine Angiotensine-Convertant Enzyme 2 (ACE2) qui agit en tant que récepteur d'entrée [7].

La protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire [8]. Pour être infectées, les cellules doivent

également exprimer une protéase (TRMPSS2 ou furine) qui permet le clivage de la protéine Spike[9].

Ensuite, les Sars-CoV-2 utilisent toute la machinerie intracellulaire pour répliquer leurs ARN et les libérer dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Et enfin arrive l'étape de la reconstitution des virions et leur libération en lysant les cellules infectées.

2.4 Différentes variantes

Depuis l'apparition du SARS-CoV-2, des mutations s'accumulent naturellement dans son génome, faisant évoluer la situation mondiale chaque jour. Heureusement que la plupart de ces mutations sont sans incidence sur les propriétés du virus. Néanmoins il arrive que des mutants influent sur leurs caractéristiques phénotypiques (transmissibilité, sévérité de la maladie, efficacité des vaccins, ...). C'est pourquoi ces variations génétiques sont une priorité de santé publique, et leur surveillance se fait au niveau mondial.

Actuellement, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sept variantes virales sont potentiellement dangereuses[10].

L'OMS établit des définitions de travail précises pour ces variantes, et les classe en deux catégories :

- Variantes préoccupantes « Variants Of Concern, VOC » les variants Alpha, Béta, Gama, Delta, et Omicron ; respectivement selon la lignée PANGO : B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 et B.1.1.529 [11].
- Variantes à suivre « Variants Of Interets, VOI » : les variant Lambda et Mu.

2.5 Présentation clinique

Au cours de cette épidémie, l'expérience a montré que le même virus pouvait donner des tableaux cliniques très différents, allant de formes complètement asymptomatiques en passant par des symptômes légers, modérés ou graves allant parfois jusqu'au décès. La symptomatologie peut changer en fonction des comorbidités, des facteurs ethniques et socio-économiques, de l'âge, des outils diagnostiques disponibles ou encore des variantes virales [12].

La COVID 19 reste principalement une maladie respiratoire. Elle peut toutefois se présenter comme une maladie inflammatoire, occasionner des thromboses et provoquer des atteintes neurologiques, cardiaques, hépatiques, oculaires, et cutanées [13].

Les patients infectés par le SARS-Cov-2 peuvent présenter un large panel de symptômes : les signes les plus fréquents au cours de la maladie sont la fièvre ainsi que les symptômes du syndrome pseudo-grippal, en association avec des signes respiratoires comme la toux et la dyspnée [14].

2.6 Classification de la gravité

L'OMS se base sur des indicateurs cliniques, pour classer la Covid-19 selon le degré de gravité en forme critique, grave ou encore bénigne (**figure 3**).



Figure 3-Différents degré de gravité de la maladie selon l'OMS [15]

II. PHARMACOVIGILANCE

1 Rappel historique

Afin de comprendre l'origine de la pharmacovigilance, un bref rappel historique est nécessaire. En effet, il est impossible de parler de la pharmacovigilance sans évoquer le drame de la thalidomide.

La thalidomide est un médicament sédatif anti-nauséux, qui était très utilisé chez les femmes enceintes entre 1956 et 1960 [16]. Il était très banalisé, souvent utilisé en automédication. Malheureusement, à cause de cette utilisation, douze mille nourrissons sont nés avec une phocomélie. La phocomélie est une malformation congénitale qui se manifeste par l'absence de bras et/ou de jambes [17].

On parle de tragédie, tout d'abord parce que la phocomélie est particulièrement handicapante mais également parce que désastreusement aucun lien n'a été fait rapidement avec la prise médicamenteuse de la thalidomide : un désastre donc renforcé par un manque de partage d'informations entre les pays.

Ce n'est qu'en 1961 qu'en Australie, un médecin nota dans une publication cette augmentation de cas de phocomélie chez nouveau-nés suite à une exposition par la thalidomide in utero. S'ensuit alors des efforts internationaux pour résoudre les problèmes de sécurité des produits de santé.

En 1962, les Etats-Unis votent une loi visant à renforcer la sécurité des médicaments avant la commercialisation par un renforcement des tests précliniques et cliniques. En 1963, lors de l'assemblée mondiale de la santé, l'OMS réaffirme la nécessité de prendre des actions précoces vis-à-vis de l'apparition des effets indésirables.

Cependant, certains effets indésirables peuvent n'apparaître qu'ultérieurement, raison pour laquelle l'OMS après discussion avec ses experts décide que la meilleure action à entreprendre serait de partager l'information en cas d'effets indésirables qui surviennent même après commercialisation.

En 1964, le Royaume-Uni lance le système de yellow card, des fiches de notification des événements indésirables. En 1965, l'union européenne approuve et appuie la résolution de l'assemblée mondiale de la santé. Ce n'est qu'en 1968, que l'OMS lance le programme

international de pharmacovigilance qui est WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM) [18].

Le but ultimum de tous ces efforts étant de développer un système de collecte systématique applicable internationalement, de partage de l'information sur les effets indésirables des produits de santé : une sorte de banque mondiale de tous ces effets indésirables.

2 Définitions

2.1 *Pharmacovigilance*

La pharmacovigilance est définie par l'OMS, comme «la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension, la prévention des effets indésirables des produits de santé ou d'autres problèmes éventuels liés à l'utilisation des produits de santé» [19]

La pharmacovigilance s'intéresse à tous les produits de santé, qui incluent les médicaments, les vaccins et les produits contraceptifs, les produits biologiques et de biotechnologie, les produits de diagnostic biologique et radiologique, les produits diététiques et additifs alimentaires, les plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle, les produits homéopathiques, les cosmétiques ainsi que les produits vétérinaires. [19]

2.2 *Effet indésirable des médicaments (EIM)*

L'OMS en 1972 définit l'EIM comme « une réaction nocive et non voulue faisant suite à l'utilisation d'un produit de santé, se produisant aux doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». [19]

Une nouvelle définition a été proposée par l'OMS en 2000, à la suite de l'évolution qu'a connue la pharmacovigilance. Elle inclut cette fois-ci toutes les réactions résultant d'un mésusage de produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance, découlant d'un usage abusif ou de la mauvaise qualité du produit de santé. [20]

3 Organisation internationale

Le WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM) est composé, d'abord d'un département de pharmacovigilance au niveau du siège de l'OMS à Genève [21]. Le rôle de ce département est d'élaborer les politiques, les normes et les guidelines pour les pays particulièrement à ressources limitées. Il gère également le comité technique de pharmacovigilance qu'on appelle le Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP), c'est le comité consultatif sur la sécurité des produits de santé [18]. Ce département est accompagné par cinq centres collaborateurs (**figure 4**), qui soutiennent l'OMS dans le développement de la pharmacovigilance dans le monde, tout en travaillant au service des centres nationaux qui sont membres du programme international de l'OMS.



Figure 4-Programme international de l'OMS pour la pharmacovigilance [22]

Le PIDM s'est considérablement élargi au point de compter aujourd'hui 171 pays membres, 800 centres collaborateurs dont cinq spécifiques à la pharmacovigilance [23].

- Le plus ancien est WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring appelé également the Uppsala Monitoring Centre (UMC), se trouvant justement à Uppsala en Suède. Il s'agit du centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale, en charge de la formation des pays membres du programme de pharmacovigilance mais il est principalement en charge de l'alimentation et du maintien de la base de données internationale : Vigibase sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé [24].

- Le deuxième centre collaborateur de l'OMS créé en 1982 à Oslo dans l'Institut norvégien de santé publique qui est financé par le gouvernement norvégien. Il s'agit du centre pour les Méthodes Statistiques sur les Médicament. Ses principales activités sont le développement et la maintenance du système ATC, notamment le classement des médicaments selon le système ATC. [25]
- Le troisième centre collaborateur de l'OMS est le Strengthening Pharmacovigilance Practices qui se trouve à Rabat pour le renforcement des capacités de pharmacovigilance particulièrement pour les pays francophones, les pays arabes et les pays de l'est de la méditerranée. En effet, la plupart des outils et des techniques qui sont développés au niveau de l'OMS sont en anglais d'où la création de ce centre collaborateur qui est particulièrement francophone. Il est également en charge du développement d'une plateforme de communication électronique entre les pays d'Afrique francophone et les pays arabes. [26]
- Le quatrième centre collaborateur est le centre néerlandais de pharmacovigilance Lareb, qui se trouve au Pays-bas nommé en 2012. Il contribue directement au développement et au maintien d'un programme de base en pharmacovigilance au sein des universités. Et s'intéresse particulièrement à la formation des pays membres du Programme international de surveillance de l'OMS dans la gestion des notifications des effets indésirables. [27]
- Le dernier centre collaborateur né en 2017, est the WHO Collaborating Centre for Pharmacovigilance in Public Health Programmes and Regulatory Services, qui est située en Inde à Ghaziabad. Il aide l'OMS à développer des outils et des lignes directrices pertinents pour améliorer les pratiques de pharmacovigilance dans les pays à ressources limitées, et spécialement en Asie [28].

4 Organisation nationale

Au Maroc, la genèse de la pharmacovigilance s'est faite d'abord au niveau académique, au sein des départements de pharmacologie, au cœur même des Facultés de Médecine et de Pharmacie de Casablanca et de Rabat.

La création du Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) en 1988, a constitué le fer de lance de l'implantation de la pharmacovigilance au Maroc. [29]

À l'instar de son organisation au niveau internationale, le Ministère de la Santé soutient et organise le Système National de Pharmacovigilance.

Un système qui comprend aujourd'hui :

- Le Centre National de Pharmacovigilance, travaillant en tandem avec le Centre Anti Poison du Maroc, ses principales missions sont la mise en œuvre des différentes actions techniques promouvant ce système et la gestion de tous les moyens nécessaires pour le bon fonctionnement des structures régionales de pharmacovigilance. Mais également la veille au respect des procédures des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. [26]
- Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, sont chargés d'assurer la collecte, la documentation, la validation et l'imputabilité des effets indésirables à l'échelle régionale. Tout en se soumettant aux normes et aux procédures de qualité établies par le Centre National de Pharmacovigilance. [30]
- Le Comité Technique de Pharmacovigilance : un comité clinique, scientifique mais avant tout indépendant. [30]
- La Commission Nationale de la Pharmacovigilance, tant attendue par les professionnels de santé, a vu le jour « grâce » à cette crise sanitaire. En effet, la Covid-19 a accéléré plusieurs réformes dans plusieurs secteurs, et plus particulièrement celui de la santé. Notamment la parution du décret n°2-18-879, publié officiellement dans le BO (Bulletin Officiel) n°6984, le 8 mai 2021. (**Annexe 1**) [31]

Ce décret fixe les attributions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, mais également sa composition et ses modalités de fonctionnement. Son rôle est plus que primordial, surtout en cette période de crise. Car elle permet au Centre National de Pharmacovigilance de mieux couvrir toute la phase IV du développement des médicaments et des vaccins, en surveillant tous les effets indésirables, apparus postérieurement à leur AMM. Son principal rôle demeure avant tout un rôle consultatif, pour les décisions, les recommandations et les avis à soumettre au Ministre de la santé [31].

Chapitre II : Traitement

Le chapitre traitement se divise en deux grandes parties :

- La première concerne tout **l'arsenal thérapeutique exploré pendant la pandémie.**
- La deuxième partie intitulée **Pharmacovigilance du traitement pour la Covid-19,** dresse une liste non exhaustive des différents **effets indésirables** notifiés **nationalement** et **internationalement** dans le cadre de traitement de la Covid-19.

I. Arsenal thérapeutique exploré pendant la pandémie

Dans la partie arsenal thérapeutique, plusieurs points seront traités, dans l'ordre suivant :

- **Le suivi des différentes pistes thérapeutiques envisagées pour la Covid-19.**
- **Les mécanismes d'action des principales approches thérapeutiques**
- **Les protocoles internationaux et nationaux retenus dans la gestion de cette crise.**

1 Suivi des différentes pistes thérapeutiques envisagées pour la Covid-19

Une course contre la montre et contre plusieurs obstacles s'est déclenchée pour trouver un traitement spécifique à la pandémie Covid-19, avec la mobilisation de nombreux scientifiques du monde entier. De plus, l'initiation d'une multitude d'études cliniques a permis d'évaluer plusieurs traitements expérimentaux, à titre d'exemple Solidarity une étude menée par l'OMS et Discovery un essai clinique coordonné par l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). [32]

Au fil des jours, la base des données s'est enrichie corrélativement avec l'augmentation des essais réalisés, et évolue continuellement suite à l'émergence d'autres possibilités de traitement et l'apparition de nouvelles données relatives à la pandémie, ou aux traitements en cours d'évaluation.

En effet, certaines de ces enquêtes ont été des succès évidents, menant à des millions de vies sauvées. Certaines sont toujours en cours, n'ayant pas encore fourni de preuves solides d'efficacité. Tandis que d'autres traitements ont échoué à l'épreuve de la science et ont été abandonnés.

Ci-après un petit aperçu des différents traitements les plus discutés pendant cette pandémie, tout en indiquant si la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) autorisent ou non leur utilisation, sur la base des découvertes scientifiques publiées et de la consultation d'experts.

1.1 *Anticorps monoclonaux*

1.1.1 Sotrovimab

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal humain, produit dans des cellules ovariennes de hamster par la technologie de l'ADN recombinant, il se lie à un épitope hautement conservé du domaine de liaison du spicule du SarS-CoV-2. Il est conçu pour persister dans les poumons afin qu'il puisse attaquer le coronavirus dès sa pénétration dans le corps [33]. Le 26 mai 2021, la FDA autorise son utilisation pour la Covid-19 légère à modérée. [34]

Le 17 décembre 2021, il obtient une Mutorisation de Mise sur le Marché validée par l'EMA. [35]

1.1.2 Tixagévimab et cilgavimab

Il s'agit d'une solution injectable de deux anticorps monoclonaux recombinants humains : tixagévimab et cilgavimab, isolés à partir des cellules de patients convalescents[36]. Elle est indiquée en prophylaxie lors de la pré-exposition de la Covid-19, surtout chez les immunodéprimées [37]. Le 8 décembre 2021, la FDA lui accorde une autorisation d'utilisation d'urgence. [38]

Les NIH (National Institutes of Health) la recommandent pour les personnes avec une faible réponse immunitaire suite à la vaccination. [39]

Le 24 mars 2022, l'EMA lui octroie une autorisation de mise sur le marché en prophylaxie pré-exposition à la Covid-19 chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg. [40]

1.1.3 Bebtelovimab

Il s'agit d'un puissant anticorps neutralisant spécifique au domaine de liaison au récepteur de la glycoprotéine de pointe Sars-CoV-2, identifié à partir d'un échantillon de patient convalescent de la Covid-19. Le 11 février 2022, la FDA accorde une autorisation d'utilisation

d'urgence au médicament pour les patients non hospitalisés à haut risque de développer une maladie grave. Les responsables de la santé aux États-Unis recommandent le médicament comme alternative si d'autres traitements par anticorps sont inaccessibles ou cliniquement inappropriés.[41]

1.1.4 Casirivimab et imdevimab

Cette association de deux puissants anticorps monoclonaux : casirivimab et imdevimab, conçue spécifiquement pour neutraliser la protéine Spike du virus. Après avoir obtenue une autorisation d'utilisation d'urgence en novembre 2020, elle l'a véritablement perdue le 24 janvier 2022. Effectivement, la FDA reconnaît la diminution flagrante de son efficacité contre la variante Omicron, à présent majoritaire. [42]

Le 26 février 2021, l'EMA a conclu que cette association, peut être utilisée pour le traitement de la Covid-19, chez les patients qui n'ont pas besoin d'oxygène supplémentaire et qui courent un risque élevé de passer à la Covid-19 grave. [43]

1.1.5 Bamlanivimab et etesevimab

En novembre 2020, bamlanivimab d'abord utilisé seul obtient une autorisation d'utilisation d'urgence. Mais l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) met rapidement en garde contre son utilisation, remettant en doute son efficacité et son innocuité [44]. En avril 2021, la FDA révoque cette autorisation d'urgence, car le bamlanivimab s'avère inefficace contre les nouvelles variantes. [45].

Parallèlement, le développement d'un deuxième anticorps monoclonal, appelé etesevimab. Et son association avec le bamlanivimab réduit considérablement les hospitalisations et les décès, justifiant la nouvelle autorisation d'utilisation d'urgence pour cette association, en février 2021.[44]

Cependant en été de 2021, la FDA suspend à nouveau l'utilisation de cette association, suite à son inefficacité face aux variantes bêta et gamma du coronavirus, très à la hausse à l'époque. Mais ces variantes ont rapidement été supplantées par la variante Delta, contre laquelle le bamlanivimab et l'etesevimab fonctionnaient efficacement. La FDA réautorise l'utilisation de ces deux anticorps monoclonaux le 2 septembre. Et élargit même son autorisation pour inclure les enfants de moins de 12 ans à haut risque. [46]

Par ailleurs, les NIH recommandent l'association de bamlanivimab et l'etesevimab pour les patients Covid-19 positifs, non hospitalisés et présentant un risque élevé d'aggravation de leurs symptômes. Et recommandent également l'administration de cette association aux patients à haut risque, non vaccinés et exposés au virus. [47]

Cependant avec l'apparition de la variante Omicron, les NIH ont mis à jour leur directive pour déconseiller le bamlanivimab et l'etesevimab chez les patients non hospitalisés, citant une efficacité potentiellement significativement plus faible contre la variante Omicron. Le 24 janvier 2022, un fois de plus la FDA révisé son autorisation pour cette association, en limitant son utilisation uniquement aux personnes infectées ou exposées à une variante autre qu'Omicron.[48]

1.1.6 Tocilizumab

Le tocilizumab est un médicament indiqué pour l'arthrite. En juin 2021, la FDA a donné l'autorisation d'urgence du tocilizumab pour certains patients hospitalisés atteints de la Covid-19. L'Organisation mondiale de la santé recommande le tocilizumab pour les personnes atteintes d'une maladie grave [49]. Le NIH recommandent le médicament en association avec la dexaméthasone pour une utilisation chez les patients hospitalisés présentant une aggravation significative des symptômes. Alternativement, ils recommandent que les patients soient traités avec un sarilumab. [50]

1.1.7 Léronlimab

Le médicament léronlimab est un anticorps initialement testé pour le traitement du VIH. Il se verrouille sur CCR5, une protéine à la surface des cellules que le virus utilise normalement pour y pénétrer. Effectivement, le CCR5 joue un rôle dans le relais des signaux de cytokines, ce qui a soulevé la possibilité que le léronlimab puisse affaiblir les tempêtes de cytokines déclenchées par la Covid-19. Des petites études ont donné des résultats encourageants, qui ont ensuite été suivis d'essais cliniques plus importants. Mais le 17 mai, la FDA affirme que les données actuellement disponibles ne soutiennent pas le bénéfice clinique du léronlimab pour le traitement de la Covid-19. [51]

1.2 *Plasma de convalescence*

Dès le début de la pandémie, l'idée de maîtriser la progression de la Covid-19 par l'utilisation du plasma de convalescence était envisagé. De nombreux scientifiques étaient très confiants puisque théoriquement le plasma serait chargé d'anticorps contre le coronavirus. Mais après un an de recherche, le plasma convalescent n'était pas à la hauteur de ces espoirs. Et malgré cela, des dizaines de milliers de personnes recevaient le plasma de convalescence sans preuve de grands essais cliniques randomisés, partout au tour du monde. [52]

Finalement, les chercheurs réussirent à lancer des essais cliniques aboutissant à certains résultats. Sauf que les essais n'ont pas trouvé de preuves que le plasma convalescent aidait les personnes déjà hospitalisées et gravement malades. En janvier 2022, des chercheurs britanniques ont interrompu un essai de 10 000 personnes car il était clair que le plasma convalescent n'aidait pas les patients à survivre [53]. En mars, les NIH interrompent leur propre étude faute de preuve solide d'efficacité [54].

Le 4 février 2021, la FDA restreint l'utilisation autorisée du plasma de convalescence dans le cadre de son autorisation. Seul le plasma avec une forte concentration d'anticorps peut être utilisé. De plus, la FDA limite son utilisation aux patients hospitalisés au début de leur maladie, ainsi qu'aux personnes ne pouvant pas synthétiser leurs propres anticorps [55]. Le 7 décembre 2021, l'Organisation mondiale de la santé déconseille l'utilisation du plasma de convalescence [56].

Le 21 décembre 2021, une équipe de scientifiques de l'Université Johns Hopkins rapporte dans un vaste essai randomisé, que le plasma convalescent administré à des personnes nouvellement diagnostiquées et pas encore hospitalisées réduisait de moitié leur risque de maladie grave [57].

Pour l'instant les données probantes suggèrent que le plasma de convalescence dans le traitement des personnes atteintes de la Covid-19 modérée à sévère ne réduit pas la mortalité et a peu voire aucun impact sur l'amélioration clinique. En outre, la publication des études en cours pourrait permettre de lever quelques incertitudes entourant le traitement par le plasma de convalescence chez les personnes atteintes d'une forme asymptomatique ou légère de la Covid-19.

1.3 Interférons

Les interférons sont des molécules que nos cellules produisent naturellement en réponse aux virus et l'injection d'interférons synthétiques est désormais un traitement standard pour un certain nombre de troubles immunitaires.

Dans le cadre de sa stratégie pour attaquer notre corps, le coronavirus semble abaisser la production d'interférons. Cette découverte a encouragé les scientifiques à chercher si une augmentation d'interféron pourrait aider les gens à guérir de la Covid-19, en particulier au début de l'infection. Les premières études, y compris des expériences sur des cellules et des souris, ont donné des résultats encourageants qui ont conduit à des essais cliniques [58], [59]. Le 20 juillet 2021, la société pharmaceutique britannique Synairgen annonce qu'une forme inhalée d'interféron appelée SNG001 réduisait le risque de la Covid-19 sévère chez les patients infectés [60] cet interféron était remis aux participants dans un vaste essai clinique en cours mené par les NIH [61].

En août 2021, l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses lance un essai de phase III sur Rebif* (interféron bêta-1a) -un médicament déjà utilisé pour la sclérose en plaques - combiné avec l'antiviral remdesivir [62]. Mais les résultats de l'essai, rendus fin 2021, se révèlent décevants [63]. L'association Rebif-remdesivir ne présentait pas d'efficacité supérieure à l'utilisation du remdesivir seul [63].

De plus, les NIH déconseillent l'utilisation des interférons chez les patients aussi bien hospitalisés que non hospitalisés [64].

1.4 Antiviraux

1.4.1 Nirmatrelvir/ritonavir

Pfizer a développé une association de nirmatrelvir et de ritonavir au début des années 2000 comme traitement potentiel du SARS, causé par le coronavirus Sars-CoV.

Après quelques modifications faites à ce médicament, le Paxlovid* (nirmatrelvir/ritonavir) voit le jour sous la forme per os. Il a fait l'objet d'essais cliniques en mars 2021, suivis d'un essai de phase 3 plus vaste en juillet 2021. Pfizer mène également un essai pour évaluer la capacité du médicament à bloquer la transmission dans les ménages, avec des résultats attendus au début de 2022. [65]

Le 22 décembre 2021, la FDA autorise nirmatrelvir/ritonavir pour les patients à haut risque de complications [66]. Les NIH recommandent nirmatrelvir/ritonavir aux anticorps monoclonaux, Remdesivir ou molnupiravir pour les personnes à haut risque récemment diagnostiquées positives à la Covid-19 [67].

Le 28 janvier 2022, il obtient une Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle par l'EMA. [68]

1.4.2 Remdesivir

Il s'agit de la première - et jusqu'à présent la seule - molécule à avoir obtenu l'approbation complète de la FDA pour le traitement de la Covid-19. Approuvée à l'origine uniquement pour les patients hospitalisés, elle est désormais fournie même aux patients atteints de la Covid-19 légère à modérée non hospitalisés, s'ils présentent un risque élevé de maladie grave. [69]

Remdesivir a été testé à l'origine comme antiviral contre l'Ebola et l'hépatite C, mais a malheureusement donné des résultats médiocres. Un vaste essai clinique a révélé que le médicament réduisait le temps de récupération des personnes hospitalisées avec la Covid-19 de 15 jours à 11. [70]

La FDA a répondu rapidement à ces données en mai 2020, en délivrant une autorisation d'urgence pour l'utilisation du remdesivir chez les patients gravement malades qui ont besoin d'oxygène supplémentaire. En août 2021, cette approbation a été élargie suite à une autre étude qui révèle que les patients atteints de forme moins grave de la Covid-19 semblaient bénéficier modestement d'un traitement de cinq jours au remdesivir [71]. L'approbation révisée a permis l'utilisation du médicament sur tous les patients hospitalisés avec la Covid-19, quelle que soit la gravité de leur maladie. Finalement le 22 octobre 2022, la FDA donne son approbation complète au médicament, pour une utilisation chez les patients âgés de 12 ans ou plus. [72]

Cependant, nombreux sont les scientifiques qui regardent cette approbation avec beaucoup de scepticisme. Et encore plus lorsque l'OMS publie un essai randomisé mondial, révélant que le remdesivir n'avait ni effet sur la durée d'hospitalisation, ni sur le risque de passer sous respirateur ni encore sur la mortalité globale [73]. À la suite de ces résultats, l'OMS a publié des lignes directrices recommandant de ne pas utiliser le remdesivir [49]. Les NIH recommandent le remdesivir si le Paxlovid* ou le sotrovimab ne sont pas disponibles [67].ii

1.4.3 Molnupiravir

Le 23 décembre 2021, il obtient une autorisation d'utilisation d'urgence aux États-Unis et est également autorisé dans plusieurs autres pays. Parce qu'il est moins efficace que d'autres traitements de la Covid-19 et a soulevé des inquiétudes concernant ses effets secondaires, les NIH ne recommandent son utilisation que si les autres antiviraux ne sont pas disponibles. [74] À l'origine, il a été conçu pour lutter contre la grippe, toutefois les résultats des études sur des cellules pulmonaires humaines [75] et sur des animaux [76] contre le Sars-CoV-2, étaient prometteurs.

Deux essais de phase II/III pour vérifier s'il pouvait réduire la mortalité et accélérer le rétablissement des patients ont été réalisés : un essai recrutant des patients hospitalisés et l'autre recrutant des personnes récemment testées positives. [77]

En janvier 2021, le Maroc l'inclut dans son protocole national. En avril, les sociétés ont annoncé qu'elles mettraient fin à leur essai sur le molnupiravir chez les patients hospitalisés, car les données montraient qu'il était peu probable qu'il soit utile [78]. Cependant, un autre essai publié en octobre 2021, sur des patients ambulatoires à haut risque avait donné des résultats prometteurs. Dans une première étude, le Molnupiravir a réduit de moitié le risque d'hospitalisation et de décès. Mais une analyse complète de l'essai a ensuite réduit son efficacité à 30 %. [79]

Le 4 novembre 2021, le Royaume-Uni est devenu le premier pays à accorder une autorisation d'urgence pour l'utilisation du molnupiravir [80]. Les États-Unis ont emboîté le pas un mois plus tard, mais seulement après un vote serré en faveur de l'autorisation lors d'une réunion du comité consultatif de la FDA. Les membres du comité se sont inquiétés des risques apparents du médicament notamment pour les femmes enceintes. [81]

Le 10 décembre 2021, la France a rejeté la demande d'utilisation d'urgence de Merck et a annulé sa commande de médicament plus tard dans le mois [82]. Le Maroc l'a inclus dans son protocole depuis le 18 janvier 2021. En janvier 2022, l'Inde a refusé d'ajouter le molnupiravir à son protocole national de traitement de la Covid-19 [82], invoquant des problèmes de sécurité. Il est toujours en cours d'évaluation pour une éventuelle AMM selon l'EMA. [83]

Un deuxième essai clinique en Inde a offert des résultats plus encourageants pour le molnupiravir que l'original de Merck. En février 2022, des chercheurs indiens ont annoncé que

la molécule réduisait jusqu'à 65 % le risque d'hospitalisation. Les expériences indiquent également que le molnupiravir reste efficace contre la variante Omicron. [84]

1.4.4 Favipiravir

Conçu à l'origine pour combattre la grippe, le favipiravir bloque la capacité du virus à copier son matériel génétique. Quelques petites études suggèrent que le médicament pourrait éliminer le coronavirus des voies respiratoires, ce qui a conduit un certain nombre de pays, dont le Japon, le Kenya, la Russie, l'Arabie saoudite et la Thaïlande, à approuver le favipiravir pour la Covid-19. [85]

Cependant, plusieurs scientifiques considèrent que ces décisions sont trop hâtives ; les preuves issues des essais cliniques se sont avérées décevantes [86]. L'industrie pharmaceutique canadienne Appili Therapeutics a mené un essai de phase 3 dans lequel elle a administré le médicament à 1 231 volontaires nouvellement diagnostiqués. En novembre 2021, elle annonce que le favipiravir n'accélère pas la récupération de la Covid-19 [87].

1.5 *Hydroxychloroquine et chloroquine*

Des chimistes allemands ont synthétisé la chloroquine dans les années 1930 comme médicament contre le paludisme [88]. L'hydroxychloroquine moins toxique, a été inventée en 1946, puis approuvée pour d'autres maladies telles que le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Au début de la pandémie Covid-19, les scientifiques ont découvert que les deux médicaments pouvaient empêcher le coronavirus de se répliquer dans les cellules. [89]

La FDA a temporairement accordé une autorisation d'urgence à l'hydroxychloroquine pour une utilisation chez les patients de la Covid-19. L'Organisation mondiale de la santé, les NIH et Novartis ont interrompu les essais portant sur l'hydroxychloroquine comme traitement de la Covid-19, et la FDA a retiré son agrément d'urgence. [90]

La FDA avertit maintenant que le médicament peut provoquer une multitude d'effets indésirables graves au cœur et à d'autres organes lorsqu'il est utilisé pour traiter la Covid-19. [89]

Néanmoins la chloroquine (et l'hydroxychloroquine) trouve sa place dans différents protocoles à l'échelle internationale comme en Chine, Belgique, Pays-Bas, Roumanie, Italie, ... mais également à l'échelle nationale. [91]

1.6 Ivermectine

L'ivermectine est un puissant antihelminthique. Des études sur les cellules ont suggéré que l'ivermectine pourrait également tuer les virus. Mais les scientifiques n'ont pas encore trouvé de preuves solides. En conséquence, l'ivermectine n'est pas approuvée pour être utilisée comme antiviral.

En avril dernier, des scientifiques australiens rapportent que la molécule bloquait les coronavirus dans les cultures cellulaires [92]. Mais ils ont utilisé une dose si élevée qu'elle pouvait avoir des effets secondaires dangereux chez les humains. Le 5 mars 2021, la FDA a émis un autre avertissement pour ne pas utiliser l'ivermectine pour traiter ou prévenir la Covid-19 [93]. L'Agence européenne des médicaments a publié un avertissement similaire plus tard ce mois-là [94].

Néanmoins, l'ivermectine a gagné en popularité en tant que traitement supposé de la Covid-19. Mais cette popularité n'était pas étayée par des résultats clairs d'essais cliniques randomisés de grande envergure. Un certain nombre d'essais cliniques randomisés à grande échelle sont en cours et pourraient fournir une image plus claire. En août, les NIH ont commencé à tester le médicament sur des personnes de 30 ans ou plus testées positives pour la Covid-19 au cours des dix jours précédents et qui présentent au moins deux symptômes pendant une semaine ou moins [95]. Une nouvelle étude de chercheurs malaisiens, publiée en février 2022, a révélé que l'ivermectine était inefficace pour empêcher les patients de tomber gravement malades à cause de la Covid-19 [96].

1.7 ACE-2 recombinant

Pour pénétrer dans les cellules, le coronavirus doit d'abord les déverrouiller - un exploit qu'il accomplit en se verrouillant sur une protéine humaine appelée ACE-2. Les scientifiques ont créé des protéines synthétiques ACE-2 qui pourraient être capables d'agir comme des leurres, éloignant le coronavirus des cellules vulnérables. Les protéines ACE-2 recombinantes ont montré des résultats prometteurs contre la Covid-19 dans des expériences sur des cellules et des animaux, et des essais cliniques préliminaires suggèrent qu'elles sont sans danger pour les humains. Leur efficacité est maintenant testée dans plusieurs essais à grande échelle. [97]

1.8 Médicaments contre la réaction inflammatoire

1.8.1 Dexaméthasone

Une étude portant sur plus de 6 000 personnes a révélé que la dexaméthasone réduisait les décès d'un tiers chez les patients sous ventilateurs et d'un cinquième chez les patients sous oxygène. Cependant, elle est moins susceptible d'aider – et peut même nuire – aux patients qui sont à un stade précoce des infections Covid-19. Dans ses directives de traitement Covid-19, les National Institutes of Health recommandent de n'utiliser la dexaméthasone que chez les patients atteints par la Covid-19 qui sont sous ventilateur ou qui reçoivent de l'oxygène supplémentaire. [98], [99]

En septembre 2021, des chercheurs scientifiques ont examiné les résultats d'essais sur la dexaméthasone, ainsi que sur deux autres stéroïdes, l'hydrocortisone et la méthylprednisolone. Dans l'ensemble, les stéroïdes étaient liés à une réduction d'un tiers des décès chez les patients atteints de la Covid-19. [98]

Les résultats de l'essai ont conduit à l'utilisation généralisée de la dexaméthasone chez les patients gravement malades. Dans une analyse de mars 2021, le gouvernement britannique a estimé que le médicament avait sauvé un million de vies dans le monde. [100]

1.8.2 Baricitinib

Le baricitinib, est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK), utilisé pour la polyarthrite rhumatoïde. La FDA lui a donné une autorisation d'utilisation d'urgence le 29 juillet 2021. Les National Institutes of Health recommandent d'utiliser le baricitinib associé à la dexaméthasone pour les patients hospitalisés qui sont suffisamment malades pour nécessiter de l'oxygène délivré par un appareil à haut débit ou une ventilation non invasive. [67], [101]

1.8.3 Fluvoxamine

Alors que le baricitinib et le tocilizumab sont utilisés depuis longtemps pour traiter l'inflammation, les médicaments utilisés pour traiter d'autres affections semblent également prometteurs pour freiner les réponses immunitaires galopantes. La fluvoxamine, par exemple, est un médicament utilisé depuis longtemps pour traiter la dépression. En 2019, quelques chercheurs ont découvert que la fluvoxamine pouvait réduire l'inflammation chez la souris.

Lorsque la pandémie est survenue, quelques scientifiques ont essayé de réutiliser la fluvoxamine pour traiter la Covid-19 [102]. En novembre 2020, une équipe de médecins a publié un petit essai clinique randomisé sur l'effet de la fluvoxamine [103]. Alors que 8,3% des patients qui ont reçu un placebo ont dû être hospitalisés, aucune détérioration chez les patients ayant reçu le médicament n'était observée. Dans un essai clinique plus vaste au Brésil, les chercheurs ont donné à 738 patients Covid-19 positifs sélectionnés au hasard de la fluvoxamine, tandis que 733 autres ont reçu un placebo [104]. Le 28 octobre 2021, les chercheurs ont publié les résultats dans la revue *Lancet Global Health*. Ils ont constaté que le médicament réduisait d'un tiers le besoin d'hospitalisation ou d'observation médicale prolongée. Cependant, les NIH ne le recommandent pas, faute de preuves suffisantes en faveur de son efficacité. [105].

1.8.4 Colchicine

Dans la Grèce antique, les personnes qui souffraient de la goutte traitaient leur douleur en mâchant les bulbes du crocus d'automne [106]. Au XIXe siècle, les chimistes ont isolé la colchicine composée de la fleur, qui était prescrite par les médecins pour un certain nombre de maux. En 2009, la FDA a approuvé la colchicine pour soulager l'inflammation de la goutte et d'autres troubles [107]. Et lorsque le rôle de l'inflammation dans la Covid-19 est devenu clair, des chercheurs ont commencé à étudier la colchicine comme traitement potentiel [108]. Après une série de petits essais, des chercheurs au Canada ont mené un essai contrôlé randomisé sur 4500 personnes, les traitant avec de la colchicine peu de temps après un diagnostic de la Covid-19. Les chercheurs ont publié l'étude en ligne le 27 janvier, avant sa publication dans une revue médicale. Les résultats suggèrent que la colchicine pourrait entraîner une réduction modeste de l'hospitalisation des patients, mais des experts externes se sont demandé si les résultats n'étaient pas seulement le fruit du hasard. [109]

En novembre 2020, des chercheurs britanniques ont lancé un essai clinique randomisé à grande échelle de colchicine sur des patients hospitalisés pour la Covid-19. Le 5 mars, ils ont mis fin à l'essai parce que les personnes prenant de la colchicine étaient tout aussi susceptibles de mourir que les personnes recevant un placebo. [110]

Cependant, les recherches sur la colchicine se poursuivent. En mars 2021, un autre essai à grande échelle sur des personnes atteintes de la Covid-19 a été lancé au Royaume-Uni [111]. Les premiers résultats de cet essai, ont montré que le médicament ne réduisait pas de manière

significative les temps de récupération [112]. Les NIH déconseillent l'utilisation de la colchicine chez les patients hospitalisés et non hospitalisés [112].

1.9 Anticoagulants

En 2020, des scientifiques ont découvert que le coronavirus peut envahir la muqueuse des vaisseaux sanguins en formant des thrombus avec un potentiel préjudice grave. Cette découverte a conduit à un certain nombre d'essais pour voir si l'administration d'une dose plus élevée d'anticoagulants améliorerait la chance de guérison de la Covid-19. Jusqu'à présent, les résultats ont été mitigés. Deux grandes études rapportées en mars 2021 – l'une sur 600 patients en Iran [113] et l'autre sur plus de 1 000 patients dans le monde [113] – n'ont pas trouvé que des doses accrues d'anticoagulants amélioraient le résultat de la Covid-19 chez les patients admis aux soins intensifs. D'autre part, trois grands essais cliniques ont trouvé des preuves prometteuses que les anticoagulants réduisaient les risques pour les patients modérément malades hospitalisés pour la Covid-19 [114].

1.10 Autres

1.10.1 Supplémentation en vitamines et en minéraux

Certains chercheurs se sont penchés sur l'étude de l'influence de la supplémentation en vitamines et en minéraux sur la guérison de la Covid-19, mais les avis restent mitigés pour l'instant. [115]

Dans plusieurs protocoles internationaux et même dans le protocole national, la vitamine D, la vitamine C et le zinc trouvent leurs places. Les NIH déconseillent pourtant de les prendre au-delà d'un apport alimentaire habituel. [116]

Toutefois, plusieurs études démontrent que le zinc ainsi que les vitamines C et D sont dotés d'une fonction immunomodulatrice, essentielle face aux infections virales. En effet, les preuves trouvées dans la littérature montrent qu'une carence d'un ou plusieurs de ces trois éléments compromet la réponse immunitaire. [117]

1.10.2 Systèmes de filtration du sang

En 2020, la FDA a accordé une autorisation d'utilisation d'urgence à plusieurs appareils filtrant les cytokines du sang dans le but de refroidir les tempêtes de cytokines. Mais depuis aucun

des essais contrôlés randomisés n'a démontré qu'ils sont sûrs et efficaces pour la Covid-19. Au contraire, certains scientifiques dénoncent même un risque d'élimination de composants bénéfiques du sang tels que les vitamines ou les médicaments. [118]

1.10.3 Cellules souches

Certains types de cellules souches peuvent sécréter des molécules anti-inflammatoires. Au fil des ans, les chercheurs ont essayé de les utiliser comme traitement pour atténuer les tempêtes de cytokines, et maintenant des dizaines d'essais cliniques sont en cours pour voir s'ils peuvent aider les patients atteints de la Covid-19. Mais ces traitements à base de cellules souches n'ont pas bien fonctionné dans le passé. Les NIH recommandent de ne pas utiliser de cellules souches mésenchymateuses pour la Covid-19 [119] sauf dans le cadre d'un essai clinique, tandis que la FDA a émis des avertissements selon lesquels des traitements non prouvés à base de cellules souches peuvent potentiellement nuire aux patients [120]

2 Mécanismes d'action des principales approches thérapeutiques

Les fondements de ces traitements peuvent être simplifier en trois grands groupes selon l'objectif principal de chaque molécule :

- Cibler le virus
- Aider la cellule à combattre l'infection
- Cibler la maladie en s'attaquant à la tempête inflammatoire à cytokines

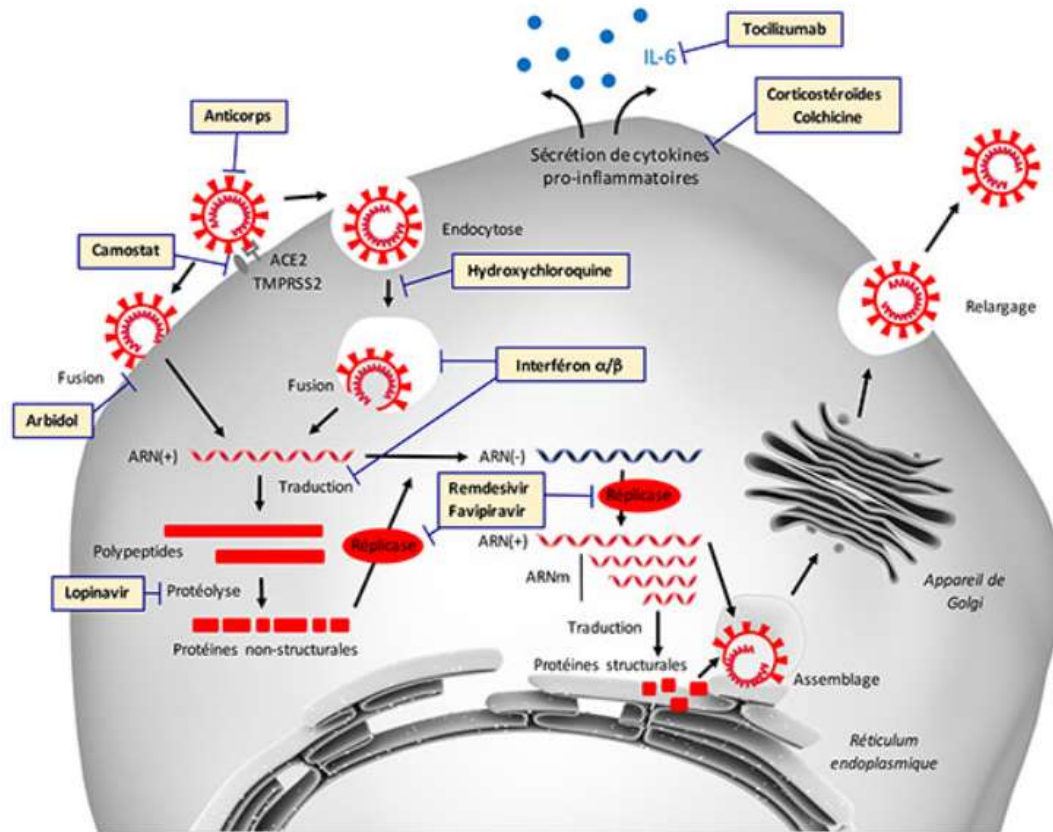


Figure 5-Cycle de vie viral du Sars-CoV-2 et cibles médicamenteuses potentielles [121]

2.1 Cycle viral

Arrêter le virus dans son cycle répliatif semble être la démarche la plus directe. Actuellement, les étapes du cycle de répliation d'un virus ciblées dans la Covid-19 sont la fixation virus/cellule cible, la pénétration virale, l'inhibition de la répliation et l'inhibition de synthèse de protéines tardives. [122]

2.1.1 Inhibiteurs d'attachement et de pénétration virale

Le Sars-Cov-2 pénètre dans les cellules épithéliales alvéolaires en se liant à l'ACE2 et en activant la protéase transmembranaire sérine de sous-type 2 (TMPRSS2). Plusieurs pistes sont explorées pour bloquer l'entrée du virus dans les cellules humaines [123] :

- Les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine spike du Sars-CoV-2 qui inhibent la liaison du virus à l'ACE2 cellulaire.
- De fausses cibles ACE2 : Le CTC-445.2d est un polypeptide dimérique modifié à partir d'une version monomérique dérivée du récepteur ACE2 humain.

- Des inhibiteurs de protéase à sérine qui pourraient inhiber la TMPRSS2, comme le nafamostat et le camostat.

2.1.2 Inhibiteurs de réplication

La réplication des virus à ARN est pilotée par l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) qui cible un nucléotide ou un nucléoside. Les analogues de nucléosides ou de nucléotides sont utilisés comme agents antiviraux pour interférer avec la RdRp, ils vont induire une terminaison de chaîne par mutation de l'ARN viral. Cependant pendant la réplication de l'ARN une enzyme virale, l'exoribonucléase, corrige les erreurs de lecture en éliminant les nucléosides mal appariés de l'extrémité 3' du brin d'ARN. L'activation de cette exoribonucléase limite l'efficacité des inhibiteurs de la RdRp. Le SARS-CoV-2 possède une exoribonucléase, ce qui explique l'efficacité moindre de la ribavirine contre ce virus. [123]

Le remdesivir est un promédicament analogue nucléotidique de l'adénosine. Il se lie à l'ARN polymérase ARN-dépendante virale et inhibe la réplication virale par l'arrêt prématuré de la transcription de l'ARN. Du fait de sa structure il ne provoque pas de terminaison immédiate de la chaîne, contrairement aux autres analogues nucléosidiques, évitant l'activité de l'exonucléase. [122]

Le molnupiravir est un promédicament du dérivé nucléosidique synthétique N4-hydroxycytidine et exerce son action antivirale par l'introduction d'erreurs de copie pendant la réplication de l'ARN viral. En tant qu'analogue de la cytosine, l'hydroxycytidine se joint au processus de réplication de l'ARN et n'interfère pas avec l'élongation de la chaîne mais induit des mutations de l'ARN viral. **(Figure 6)** [124]

L'AT-527 est un promédicament analogue de nucléotide guanosine disponible par voie orale, initialement destiné au traitement du virus de l'hépatite C (VHC). [122]

2.1.3 Inhibition de synthèse protéines tardives = Inhibiteurs de protéase (IP)

Le SARS-CoV-2 possèdent deux types de protéase virale, la protéase 3 chymotrypsine-like (protéase 3CL) et la protéase « Papain-like » (protéase PL). [123]

Les IP antirétroviraux tels que le lopinavir/ritonavir pour le traitement du VIH ont été essayés comme schéma thérapeutique pour la COVID-19. Cependant la protéase 3CL est une protéase à cystéine alors que le lopinavir/ritonavir sont des IP aspartiques. De plus la protéase du SARS-

CoV-2 ne possède pas de site catalytique pour les IP antirétrovirales, ce qui peut expliquer le manque d'efficacité de ce traitement. [122]

- Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid*)

Le paxlovid* est un médicament antiviral actif par voie orale, composé du nirmatrelvir (inhibiteur de la protéase 3CL) et du ritonavir. (Figure 6). [123]

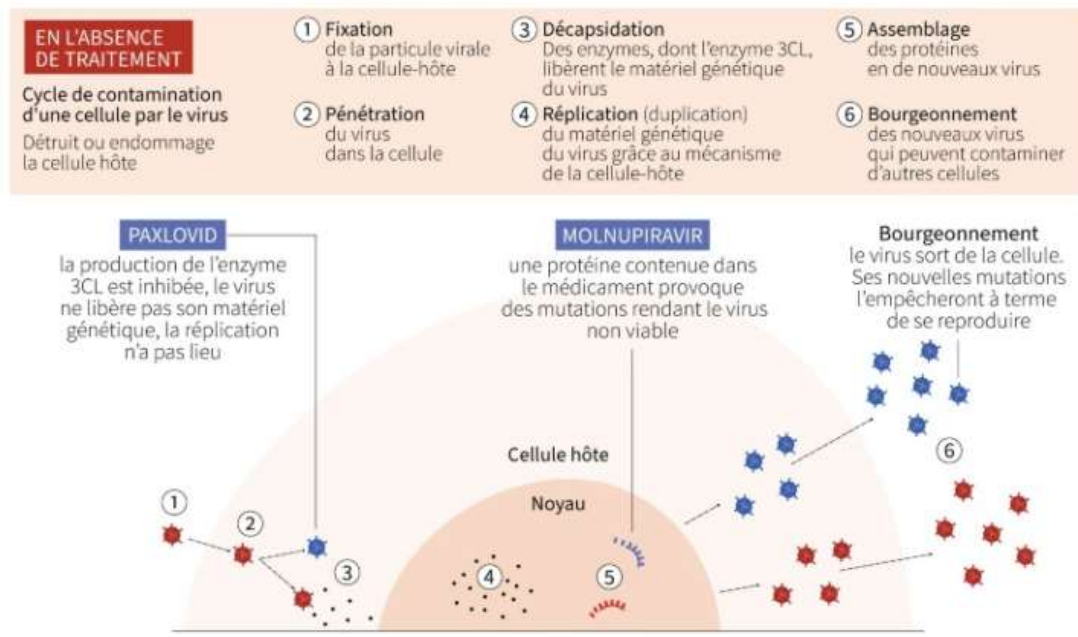


Figure 6-Mode d'action de Paxlovid* et de molnupiravir [122]

2.2 Infection

Une autre option thérapeutique consiste à agir pendant le stade I de la maladie, c'est-à-dire durant l'infection primaire des voies respiratoires supérieures pour favoriser l'immunité antivirale innée.

2.2.1 Interférons

Les interférons (IFNs) sont de puissantes cytokines antivirales produites par les cellules infectées, qui agissent en induisant la synthèse de facteurs antiviraux dans les cellules environnantes, limitant ainsi la propagation du virus dans l'organisme. [125]

Les IFNs sont classés en trois groupes : type-I (comprenant les IFN-a et -b, notamment), type II (IFN-g) et type III (IFN-l). Découverts en 1957, les IFNs sont utilisés en thérapie depuis plus de 30 ans, notamment pour le traitement des hépatites C et B. Les IFN-a et -b se sont révélés les plus efficaces et sont donc les sous-types les plus utilisés en thérapie antivirale. [126]

2.2.2 Chloroquine et hydroxychloroquine

Deux mécanismes d'action sont décrits dans la littérature :

- La chloroquine est une base faible qui s'accumule passivement dans les compartiments acides des cellules (endosomes, lysosomes) et neutralise ainsi le pH des compartiments qui participent activement au tri et à la dégradation des molécules qui sont internalisées par différentes voies d'entrée dans la cellule. Les enzymes de l'appareil de Golgi qui effectuent les glycosylations sont actifs à pH acide. La sécrétion et les modifications post-traductionnelles des glycoprotéines sécrétées comme les « récepteurs » présents à la surface cellulaire et les glycoprotéines de l'enveloppe virale seront altérés. Les interactions entre les virus libérés lors de l'infection et les récepteurs pourront ainsi être modifiées et réduire l'infectiosité des particules virales. [127]
- Action anti-inflammatoire : la chloroquine est utilisée pour traiter le lupus et des maladies auto-immunes. Le mécanisme moléculaire proposé est l'inhibition de la sécrétion d'interféron. [127]

2.3 Réaction inflammatoire

Devant l'intensité de la réaction inflammatoire dans les cas graves de Covid-19 et ses conséquences, les médecins traitants utilisent l'arsenal thérapeutique existant pour la réduire tel que les corticoïdes, la colchicine et quelques anticorps monoclonaux bloquant les cytokines pro-inflammatoires.

3 Protocoles internationaux et nationaux retenus

3.1 *Recommandations émises par l'OMS*

3.1.1 Lignes directives de l'OMS

L'OMS émet régulièrement des lignes directives concernant les produits thérapeutiques utilisés dans le traitement de la Covid-19, et la dernière mise à jour disponible est la huitième version de ces recommandations, publiée le 14 janvier 2022. [97]

Cette huitième version des directives de l'OMS a été déclenchée par de nouvelles données sur les inhibiteurs de Janus kinase (JAK), et le Sotrovimab. La **figure 7** ci-dessous montre d'autres thérapies en cours pour cette directive, également communiquées via le portail de l'OMS [128], où chaque point représente une semaine de temps.



Figure 7-Traitement COVID-19 en cours d'évaluation lors de la 8ème version des lignes directrices de l'OMS [128]

De nombreux facteurs entrent en jeu dans la décision de l'OMS pour déterminer les recommandations adéquates. En outre, un comité directeur de l'OMS se charge spécialement de ces recommandations : en évaluant les nouvelles possibilités et en mettant à jour les anciennes. Actuellement, l'OMS recommande ou non l'utilisation de certains médicaments selon la gravité de la maladie.

- Pour les patients atteints de la Covid-19 sévère ou critique :

Une forte recommandation pour les corticostéroïdes systémiques en associations soit avec les antagonistes du récepteur d'IL-6 à savoir que le tocilizumab ou sarilumab [97] , ou bien avec du baricitinib [128]. Une recommandation conditionnelle (statut séronégatif) pour le casirivimab-imdevimab [97].

- Pour les patients atteints de la Covid-19 non sévère :

Une recommandation conditionnelle (risque de maladie grave) pour le casirivimab-imdevimab [97].




















 Interventions	Degré de gravité de la maladie 
 Recommandations fortes	 
 Recommandations faibles ou conditionnelles	  
 Recommandations faibles ou conditionnelles CONTRE	    
 Recommandations fortes CONTRE	  

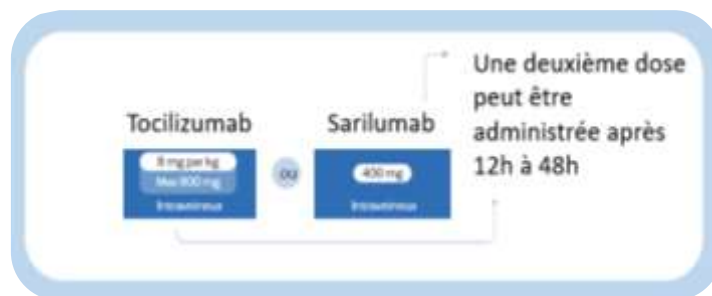
Figure 8-Recommandations de l'OMS sur les médicaments contre la Covid-19 [15]

3.1.2 Schémas posologiques [17]

3.1.2.1 Les corticoïdes



3.1.2.2 Antagonistes du récepteur IL-6



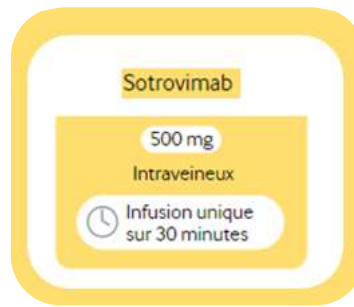
3.1.2.3 Inhibiteurs de Janus kinase JAK



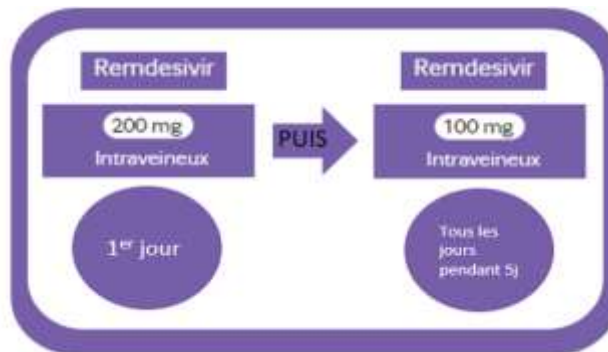
3.1.2.4 Anticorps monoclonaux



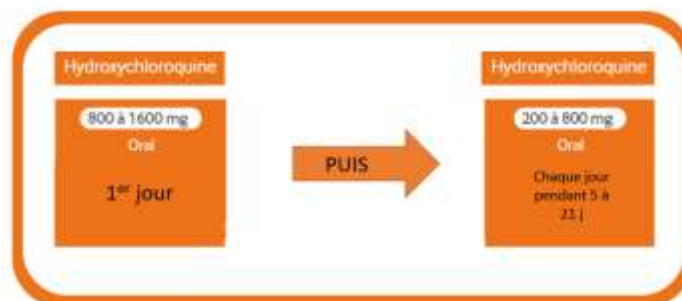
3.1.2.5 Sotrovimab



3.1.2.6 Remdesivir



3.1.2.7 Hydroxychloroquine



3.1.2.8 Lopinavir-ritonavir



3.2 Lignes directives des NIH

Plusieurs facteurs affectent le choix du « meilleur » traitement pour les patients non hospitalisés atteints de la Covid-19. Ces facteurs comprennent l'efficacité clinique et la disponibilité du traitement, la possibilité de l'administration des médicaments parentéraux, la gestion des interactions médicamenteuses et la prévalence régionale des variantes préoccupantes. En outre, des contraintes logistiques ou d'approvisionnement peuvent rendre impossible l'offre des traitements disponibles à tous les patients non hospitalisés admissibles à les recevoir. Dans ces situations, les NIH recommandent de donner la priorité aux patients qui présentent le risque le plus élevé de progression clinique. Dans le **tableau 1**, le groupe scientifique a priorisé les groupes à risque pour le traitement anti-SARS-CoV-2 en fonction de 4 éléments clés : l'âge, le statut vaccinal, l'état immunitaire et la présence de facteurs de risque de progression clinique. Les groupes sont répertoriés par ordre de priorité décroissant. [129]

Tableau 1--Priorisation d'utilisation du traitement anti-SARS-CoV-2 [130]

Niveau	Groupe à risque
1	<ul style="list-style-type: none"> Les personnes immunodéprimées qui ne devraient pas présenter une réponse immunitaire adéquate à la vaccination contre la COVID-19 ou à l'infection par le SRAS-CoV-2 en raison de leur état sous-jacent, quel que soit leur statut vaccinal ou Les personnes non vaccinées qui présentent le risque le plus élevé de maladie grave (toute personne âgée de ≥75 ans ou toute personne âgée de ≥65 ans présentant des facteurs de risque supplémentaires)
2	<ul style="list-style-type: none"> Les personnes non vaccinées qui sont à risque de maladie grave et qui ne sont pas incluses dans le niveau 1 (toute personne âgée de ≥65 ans ou toute personne âgée de <65 ans présentant des facteurs de risque cliniques)
3	<ul style="list-style-type: none"> Personnes vaccinées présentant un risque élevé de maladie grave (toute personne âgée de ≥75 ans ou toute personne âgée de ≥65 ans présentant des facteurs de risque cliniques) Les personnes vaccinées qui n'ont pas reçu de dose de rappel du vaccin contre la COVID-19 sont susceptibles d'être plus à risque de contracter une maladie grave; les patients qui n'ont pas reçu de dose de rappel et qui se situent dans ce niveau doivent être prioritaires pour le traitement.
4	<ul style="list-style-type: none"> Personnes vaccinées à risque de maladie grave (toute personne âgée de ≥65 ans ou toute personne âgée de <65 ans présentant des facteurs de risque cliniques) Les personnes vaccinées qui n'ont pas reçu de dose de rappel du vaccin contre la COVID-19 sont susceptibles d'être plus à risque de contracter une maladie grave; les patients qui n'ont pas reçu de dose de rappel et qui se situent dans ce niveau doivent être prioritaires pour le traitement.

Les NIH recommandent l'utilisation d'antipyrétiques, d'analgésiques ou d'antitussifs comme traitement symptomatique contre la fièvre, céphalées, myalgies et toux. Et conseillent aux patients souffrant de dyspnée la position couchée sur le ventre plutôt que la position couchée sur le dos [131]. Ils conseillent également à tous les patients de boire des liquides régulièrement pour éviter la déshydratation. Le repos est recommandé au besoin pendant la phase aiguë de la COVID-19, et la marche et les autres formes d'activité doivent être augmentées en fonction de la tolérance de chaque patient. Pour les patients non hospitalisés présentant un risque élevé d'évolution vers une forme grave, les thérapies préférées ainsi que

les thérapies alternatives sont regroupées dans la **figure 9**. Quant à ceux hospitalisés, les différentes recommandations sont mentionnées dans la **figure 10**.

<p>Patients ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène</p>	<p>Traitement symptomatique pour tous les patients.</p> <p>Pour les patients qui présentent un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 :</p> <p>Thérapies préférées (Classés par ordre de préférence) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir boosté au Nirmatrelvir (Paxlovid*) • Remdésivir <p>Thérapies alternatives À utiliser UNIQUEMENT lorsqu'aucune des thérapies préférées n'est disponible, faisable ou cliniquement appropriée. (Classés par ordre alphabétique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bebtélovimab • Molnupiravir <p>À utiliser UNIQUEMENT dans les régions où la sous-variante Omicron BA2 n'est pas dominante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sotrovimab <p>Le comité déconseille l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes systémiques en l'absence d'autre indication.</p>
---	--

Figure 9-Recommandations des NIH pour les patients non hospitalisés [129]

Recommandations pour les antiviraux et immunomodulateurs

<p>Hospitalisés mais ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène</p>	<p>Le comité déconseille l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander ou pas l'utilisation systématique du Remdesivir. Pour les patients présentant un risque élevé de progression de la maladie, le Remdesivir peut être approprié.</p>
<p>Hospitalisés et nécessitant la supplémentation en oxygène</p>	<p>Utiliser l'une des options suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (les patients qui ont besoin d'un minimum d'oxygène supplémentaire) • Dexaméthasone plus Remdesivir • Dexaméthasone <p>Pour les patients sous dexaméthasone avec une augmentation rapide des besoins en oxygène et une inflammation systémique, ajouter un deuxième médicament immunomodulateur (baricitinib ou tocilizumab)</p>

Figure 10--Recommandations des NIH pour les patients hospitalisés [128]

3.3 Mesures prises au niveau national

Afin d'endiguer la propagation de la pandémie, le Maroc n'a pas lésiné sur les mesures préventives : état d'urgence sanitaire, masque obligatoire, confinement total, fermeture des frontières, distanciation sociale, mise en place de plusieurs programmes de sensibilisation des citoyens et professionnels de santé, etc.

La gestion de cette crise, est marquée par son évolution et chaque phase comporte son lot de consistance (**figure 11**). [132]

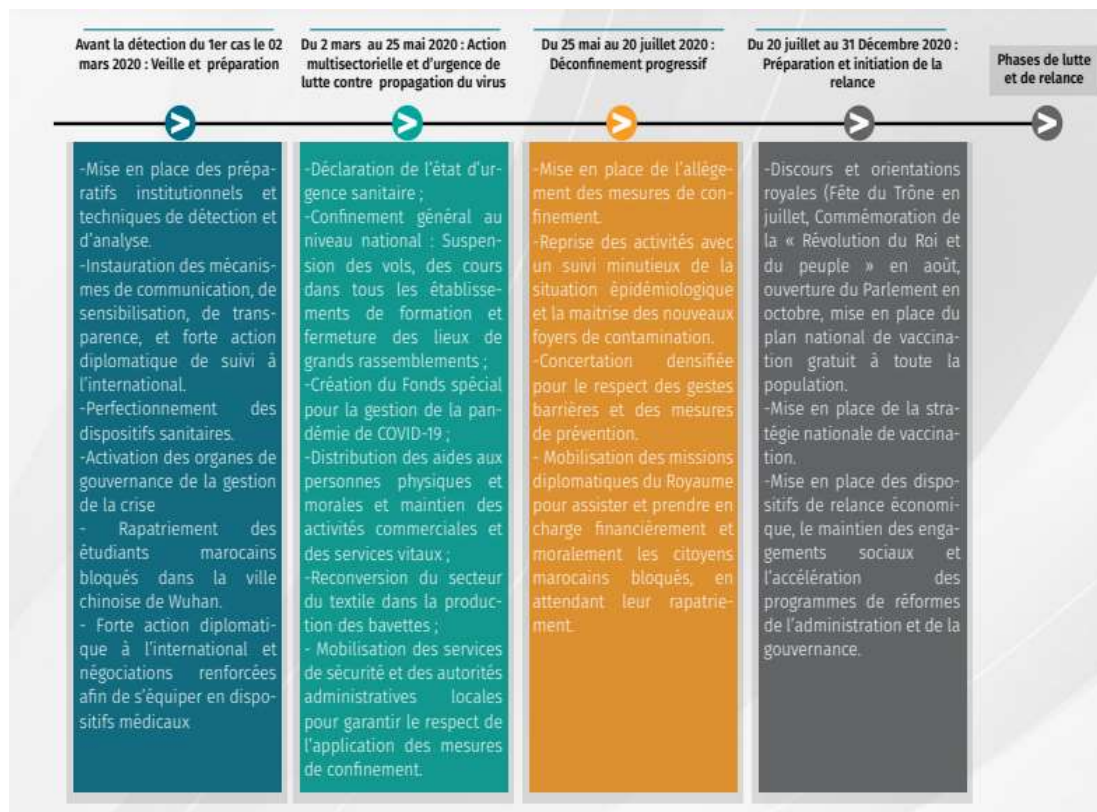


Figure 11-Mesures générales prises au niveau national [132]

En parallèle, le Ministère de la Santé a mis en place un comité technique et scientifique consultatif, chargé d'élaborer des protocoles adaptés continuellement à l'évolution épidémiologique de cette crise sanitaire. Son premier protocole remonte au 23 Mars 2020 (**figure 12**).

Traitement de première intention :

Chloroquine 500 mg X 2/j, pendant 10 jours

Ou

Sulfate d'hydroxy-chloroquine 200 mg X 3/j pendant 10 jours

En association avec l'Azithromycine: 500 mg à J1, puis 250 mg /jour de J2 à J7.

Traitement de deuxième intention :

Lopinavir/Ritonavir : 400mg X 2/j, pendant 10 jours

Antibiothérapie :

Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.

Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour

Ou

Moxifloxacin 400mg/j en une seule prise

Ou

Levofloxacin 500 mg/j en une seule prise

Héparine à bas poids moléculaire : Si alitement.

Figure 12-Protocole thérapeutique national de prise en charge de la Covid-19, datant du 23 mars 2020 [133].

Le dernier protocole national, toujours en vigueur, (**figure 13**) date du 18 janvier 2021, et inclut l'administration du Molnupiravir. Ce dernier n'est administré que si le patient présente un risque de gravité. [134]

PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE Covid-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)
Version Janvier 2022

			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 AZITHROMYCINE 500 mg AZITHROMYCINE 250 mg ZINC 45 mg	ECG et bilan biologique non indispensables																					
	Si facteur de risque de gravité	MOLNUPIRAVIR 800mg x 2																						
	Traitement adjuvant	VITAMINE C 1000 mg x 2 VITAMINE D 100.000 UI	En une dose de charge																					
	Si allémentation, IMC > 30 kg/m ² , Cancer actif ou antécédents de MTEV*	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	HBPM** (i.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg) 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 - VIE - 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 O ₂ < 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)	TOCLUZIMAB (perfusion intraveineuse lente / 400 mg (adulte) / 1 seule fois) OU ANAKINRA (100 mg en sous cutané / 1 fois par jour pendant 07 jours)																						
* Maladie Thrombo-Embolique Veineuse ** Héparine à Bas Poids Moléculaire			Le traitement se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique																					

Figure 13- Protocole national instauré par le ministère de la santé pour de la prise en charge Covid-19 au Maroc [134]

II. Pharmacovigilance du traitement pour la Covid-19

Cette partie concerne le suivi des différents effets indésirables notifiés : dans un premier temps dans **VigiBase**, puis ceux déclarés par l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)** en France et enfin leur suivi à l'**échelle nationale**.

1 Suivi des effets indésirables déclarés dans VigiBase

1.1 *Outils de l'UMC*

Depuis le début de la pandémie, les rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments se multiplient à VigiBase, la base de données mondiale des rapports de sécurité des cas individuels, gérée par le Centre de surveillance d'Uppsala. Au milieu de cette activité complexe et urgente, une opportunité précieuse se présente pour rapprocher la pharmacovigilance des systèmes de santé dans le monde. La communication des risques, difficile dans des circonstances normales, est un défi encore plus grand étant donné le degré

d'incertitude qui entoure tous les aspects de la pandémie. Afin de mieux comprendre l'efficacité et l'innocuité des traitements utilisés contre la Covid-19, il est plus que crucial que les pays partagent les rapports d'événements indésirables pertinents en temps opportun. L'UMC fournit des conseils de codage pour les rapports concernant les traitements Covid-19. Pour faciliter la récupération et l'analyse des rapports des effets indésirables spécifiquement liés aux traitements Covid-19, il est important de coder l'indication d'utilisation de chaque médicament suspecté en utilisant les termes appropriés liés à la Covid-19 disponibles dans la dernière version MedDRA (**M**edical **D**ictionary **R**egulatory **A**ctivities) [135]. A savoir MedDRA a été développé à l'initiative du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). Lorsqu'un traitement est administré dans le cadre d'un essai clinique approuvé pour la COVID-19, les champs appropriés doivent être utilisés pour l'indiquer en notant le nom et le numéro de l'étude. Lorsque le traitement est administré pour des indications « hors AMM », la réponse thérapeutique peut également être capturée à l'aide de MedDRA ; les termes qui peuvent s'appliquer incluent « utilisation hors AMM », « produit thérapeutique inefficace pour une indication non approuvée » et « produit thérapeutique efficace pour une indication non approuvée ». [135]

Les différents outils exploités par l'UMC sont [136] :

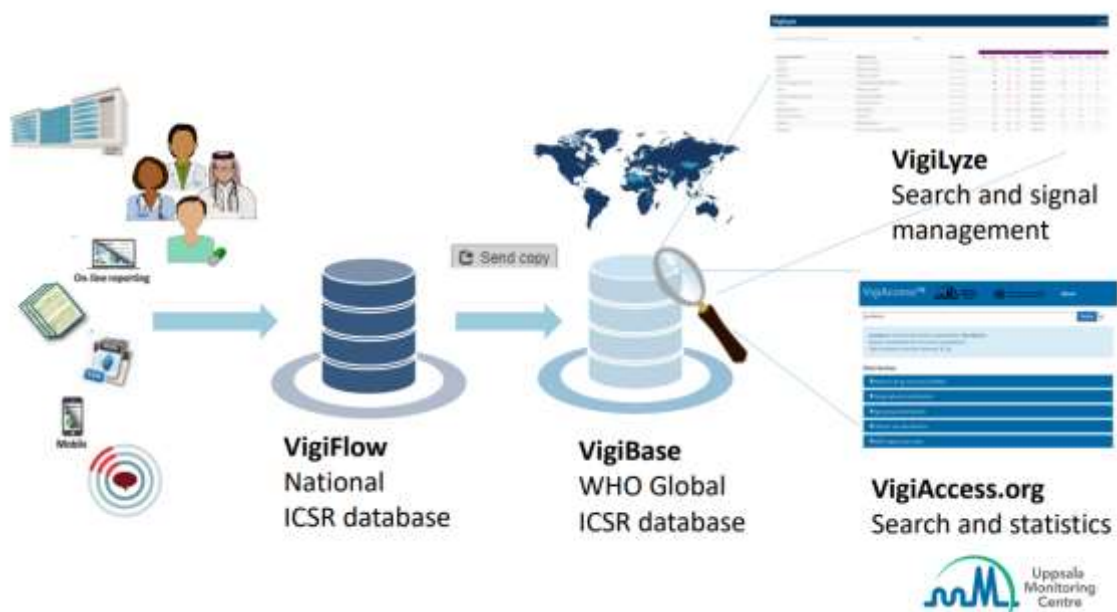


Figure 14-Différents outils exploités par UMC [135]

1.1.1 [VigiBase](#)

C'est la base de données mondiale de l'OMS des effets indésirables signalés des médicaments à usage humain, y compris les plantes médicinales, produits biologiques et vaccins. Les données sont structurées par WHODrug et MedDRA et continuellement mis à jour avec les rapports partagés par les pays membres du Programme international de pharmacovigilance de l'OMS.

1.1.2 [VigiLyze](#)

Il permet l'exploration de VigiBase grâce à des aperçus démographiques instantanés, des séries de cas, des listes de lignes, et des mesures de disproportion qui peuvent être explorées en ligne ou exportées pour une analyse plus approfondie.

1.1.3 [VigiAccess](#)

L'entrée du grand public à VigiBase. Un site Web public qui offre la possibilité d'explorer des données statistiques de haut niveau sur les effets indésirables suspectés dans la base de données mondiale.

1.1.4 [VigiFlow](#)

Un système de gestion des rapports de sécurité sur les cas individuels basé sur le Web. Il prend en charge la collecte nationale, le traitement et le partage des rapports avec les parties prenantes concernées. Les données sont structurées avec codage WHODrug et MedDRA pour faciliter l'analyse de ces effets.

1.2 Résultats préliminaires des rapports de VigiBase

1.2.1 [Analyse globale](#)

Le 20 octobre 2020, l'OMS publie la treizième et dernière version actuellement disponible de l'analyse des différents effets indésirables des médicaments (EIM) utilisés pour traiter la Covid-19, déclarés dans VigiBase. Cette analyse concerne les signalements reçus dans les Centres Nationaux entre le 1er novembre 2019 et le 4 octobre 2020. Soit un total de 8643 rapports d'effets indésirables liés aux traitements Covid-19.

1.2.1.1 Répartition par région

Le plus grand nombre de signalements provient de l'Amérique avec 44,9% des déclarations suivie de l'Europe avec 35,6%, puis la région de la Méditerranée orientale avec 10,5 %, en suite le Pacifique avec 6,2 % et en dernier on trouve l'Afrique avec 0,7%. [137]

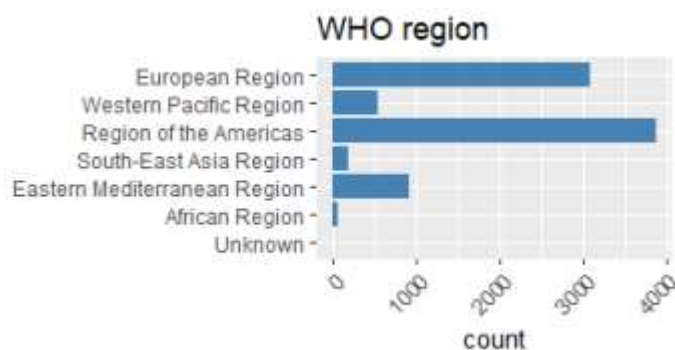


Figure 15- Répartition selon les régions d'effets indésirables envoyés dans VigiBase dans le cadre du traitement de la COVID-19 [137]

1.2.1.2 Répartition par âge et sexe

Les hommes représentent la plus grande partie des signalements avec 54,7 % contre 38,2 % pour les femmes.

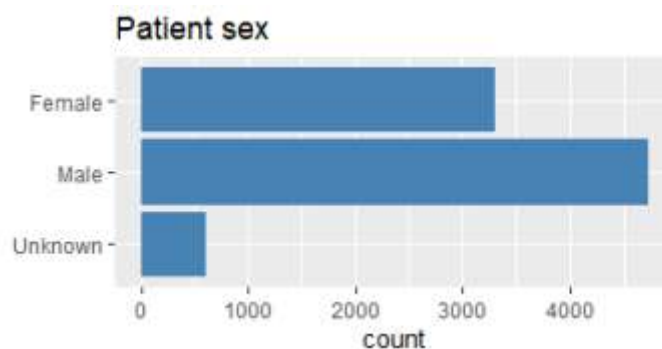


Figure 16- Répartition selon le sexe des patients dans VigiBase dans le cadre du traitement de la COVID-19 [137]

1.2.1.3 Répartition des molécules selon le sexe et l'âge des patients

Les hommes étant plus touchés par l'infection Covid-19 dans le monde, tous les médicaments à l'exception de la chloroquine, de l'oseltamivir et de l'ivermectine, sont nettement plus rapportés chez les hommes que chez les femmes. [137]

En outre l'âge des patients est similaire entre les médicaments, les patients avec un traitement rapporté avec l'oseltamivir et l'ivermectine semblent avoir l'âge médian le plus bas. [137]

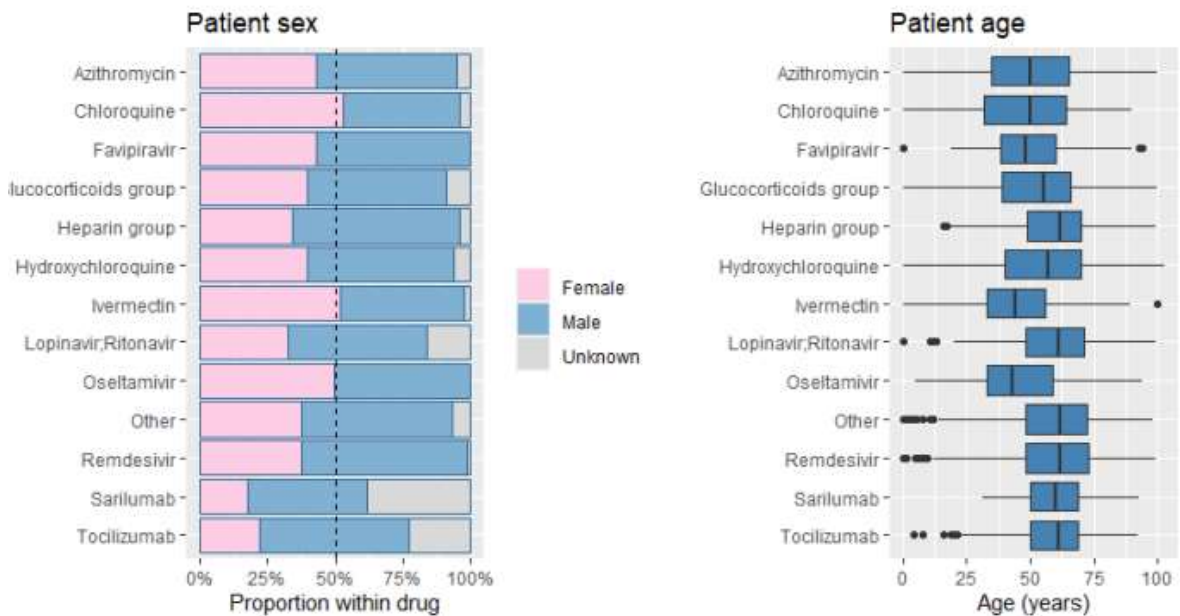


Figure 17- Répartition des molécules selon le sexe et l'âge des patients dans Vigibase dans le cadre du traitement de la COVID-19 [137]

1.2.2 Analyse par molécule

1.2.2.1 Molécules signalées plus de 100 fois dans Vigibase

1.2.2.1.1 Favipiravir

Dans les essais menés jusqu'à présent, la diarrhée, l'hyperuricémie et la toxicité hépatique sont les effets indésirables typiques du favipiravir. Bien qu'il soit utilisé dans de nombreux pays pour des raisons d'urgence pour la prise en charge de la COVID-19, la sécurité du favipiravir fait toujours l'objet d'une enquête. À l'échelle mondiale, les professionnels de la santé signalent les effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du favipiravir pour la Covid-19 dans la base de données mondiale Vigibase. Cette dernière compte 226 signalements (dans le cadre du traitement de la Covid-19) provenant principalement d'Europe. [138]

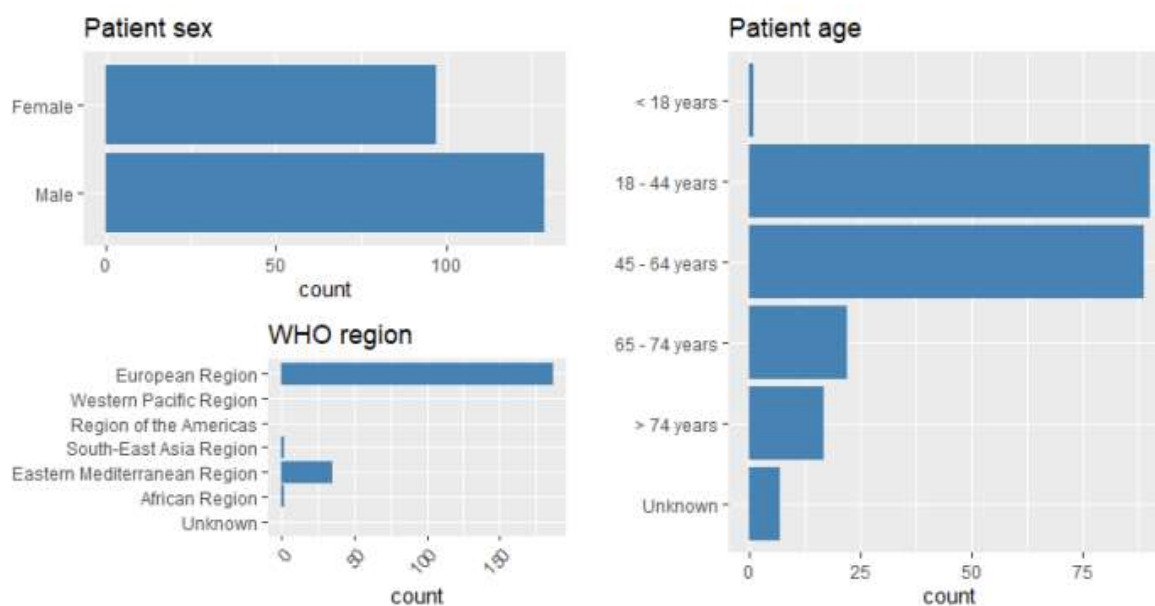


Figure 18-Données démographiques des signalements reçus dans Vigibase pour le favipiravir en tant que médicament suspecté ou en interaction dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137]

Cinquante et un nouveaux termes MedDRA distincts ont été saisis pour la première fois dans Vigibase par rapport à la mise à jour précédente, dont onze ont été signalés au moins deux fois.

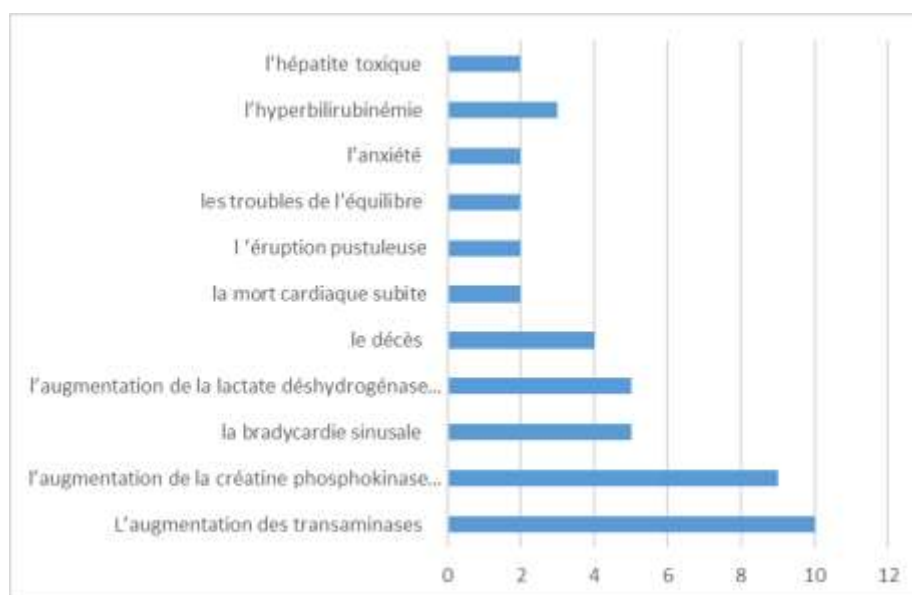


Figure 19-Nombre de nouveaux signalements reçus dans Vigibase pour le favipiravir [137]

Certains de ces termes sont des marqueurs d'atteinte hépatique (augmentation des transaminases ou hyperbilirubinémie). Un seul des signalements était grave et il décrit un homme dans la cinquantaine qui a subi une « hépatotoxicité ». L'absence d'autres qualificatifs rend le terme non spécifique. En revanche, les déclarations d'hépatite toxique, absente du

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), peuvent mériter une attention supplémentaire : les deux signalements non graves concernent une femme adulte et un garçon. Il a été rapporté que les deux avaient souffert d'hépatite toxique en prenant 600 mg favipiravir tous les deux jours, avec une période de latence de deux et quatre jours respectivement. Le favipiravir était le seul médicament déclaré. [137]

Les signalements d'augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine provenaient d'une étude multicentrique ouverte randomisée d'un essai clinique comparant l'innocuité et l'efficacité du favipiravir chez des patients atteints d'une maladie légère à modérée Covid-19. En outre, ces effets indésirables sans gravité sont survenus à une dose de 1800 mg/2 fois par jour pendant une journée, suivi de 800 mg/2 fois par jour les jours suivants. [137]

Les signalements de bradycardie sinusale et de mort subite ont été examinés plus en détail. La mort subite concerne un homme âgé de quatre-vingt ans décédé quelques heures après deux doses de 1600 mg après une insuffisance cardiaque aiguë, une bradycardie, une hypotonie et une insuffisance respiratoire. Cependant, le lien d'effet/causalité était non concluant. Quant aux déclarations de bradycardie sinusale, elles concernaient des adultes âgés entre 18 et 64 ans, chez quatre d'entre eux une hyperuricémie accompagnait les arythmies. La prise de traitement était rapportée à 1800 mg deux fois par jour pour le premier jour, suivi de 800 mg par jour. [137]

Parmi les déclarations les plus récentes saisies dans VigiBase, il y avait quatre déclarations de décès. Après déduplication, il en restait que deux. Les deux concernent des hommes hospitalisés, à la fin de la cinquantaine et à la soixantaine, l'un traité avec le favipiravir à raison de 1600 mg 2 fois par jour pendant 24 heures, puis 800g 2 fois par jour pendant 4 jours, l'autre avec 600mg deux fois par jour (et ventilation mécanique). Leur décès est survenu avec une période de latence de un jour. Les antécédents médicaux pertinents du premier patient comprenaient un lymphome diffus à grandes cellules B traité sous chimiothérapie, tandis que le second souffrait de « troubles cérébrovasculaires aigus » suivis par une insuffisance hépatique. [137]

Les connaissances actuelles sur les effets indésirables du favipiravir sont rares et les documents de référence sont limités à la langue japonaise [139]. Cependant, D'après le rapport de données de pharmacovigilance de l'OMS, les effets indésirables les plus fréquemment signalés pour le favipiravir étaient une augmentation des enzymes hépatiques,

des nausées, des vomissements et une tachycardie. Tout compte fait, les patients doivent être surveillés pour l'augmentation des enzymes hépatiques et les changements ECG pendant le traitement par le favipiravir. [140]

1.2.2.1.2 Glucocorticoïdes

VigiBase compte 352 signalements pour les glucocorticoïdes provenant principalement d'Amérique et d'Europe. Isolés pour la première fois à la fin des années 1940 puis synthétisés, tous les glucocorticoïdes ont un profil très bien établi et similaire en ce qui concerne leurs effets indésirables en pré-COVID-19. Leur utilisation dans la Covid-19, a été étudiée principalement pour la dexaméthasone et il a été démontré qu'il apporte des résultats cliniques bénéfiques. [98]

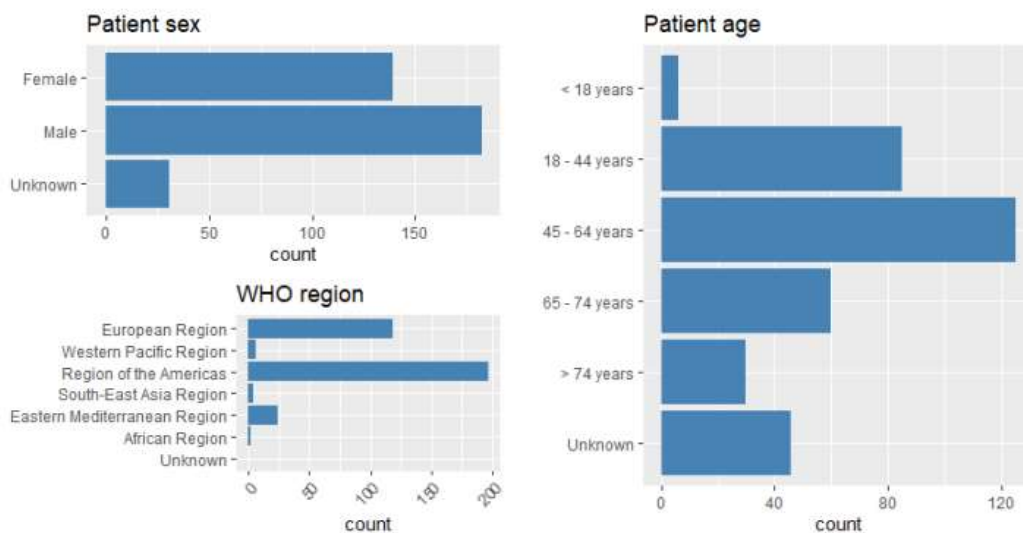


Figure 20-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour les glucocorticoïdes en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137]

Les différentes molécules de glucocorticoïdes signalées dans VigiBase dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137] :

Methylprednisolone	115	32.67%
Prednisone	103	29.26%
Dexamethasone	97	27.56%
Prednisolone	14	3.98%
Hydrocortisone	11	3.12%
Betamethasone	11	3.12%
Beclometasone	1	0.28%

Les signalements « inattendus » pour la Covid-19 étaient liés à la grossesse. Parmi ces effets indésirables on trouve l'accouchement prématuré, l'avortement spontané, le score d'Apgar bas, le faible poids du nourrisson à la naissance, l'hypokinésie foetale, la persistance du canal artériel et la fréquence cardiaque foetale anormale. Ces effets indésirables ont été rapportés entre une et sept fois et représentait 20 cas. Cependant, la plupart des cas décrivent des femmes enceintes testées positives pour la Covid-19 et atteintes de maladies graves mais surtout elles étaient toutes polymédiquées. En raison de la rareté de l'information et de la maladie de fond apparente grave, impossible de tirer une conclusion concernant d'éventuels effets de causalité négatifs sur les grossesses par les glucocorticoïdes. [139]

Toutefois, l'OMS recommande l'utilisation d'une corticothérapie prénatale entre 24 et 34 semaines de gestation chez les femmes qui présentent un risque d'accouchement prématuré, lorsqu'il n'y a pas d'éléments cliniques montrant la présence d'une infection maternelle et que des soins adéquats peuvent être prodigués lors de l'accouchement et au nouveau-né. Néanmoins, lorsqu'une femme présente une forme modérée de COVID-19, les avantages cliniques de l'administration de corticostéroïdes au cours de la période prénatale pourraient l'emporter sur les risques qu'ils présentent des effets nocifs pour la mère. Dans cette situation, il convient de discuter avec la femme de l'équilibre entre les avantages et les inconvénients pour elle et le nouveau-né prématuré afin de prendre une décision éclairée, car cette évaluation peut varier en fonction de l'état clinique de la femme, de ses souhaits et de ceux de sa famille, ainsi que des ressources disponibles pour les soins de santé. [141]

1.2.2.1.3 Héparines

Les héparines sont largement utilisées dans la Covid-19 pour prévenir et traiter la coagulation une des complications observées de la maladie. Vigibase compte 267 signalements pour les héparines provenant principalement d'Europe suivie de près d'Amérique, dans le cadre de la Covid-19.

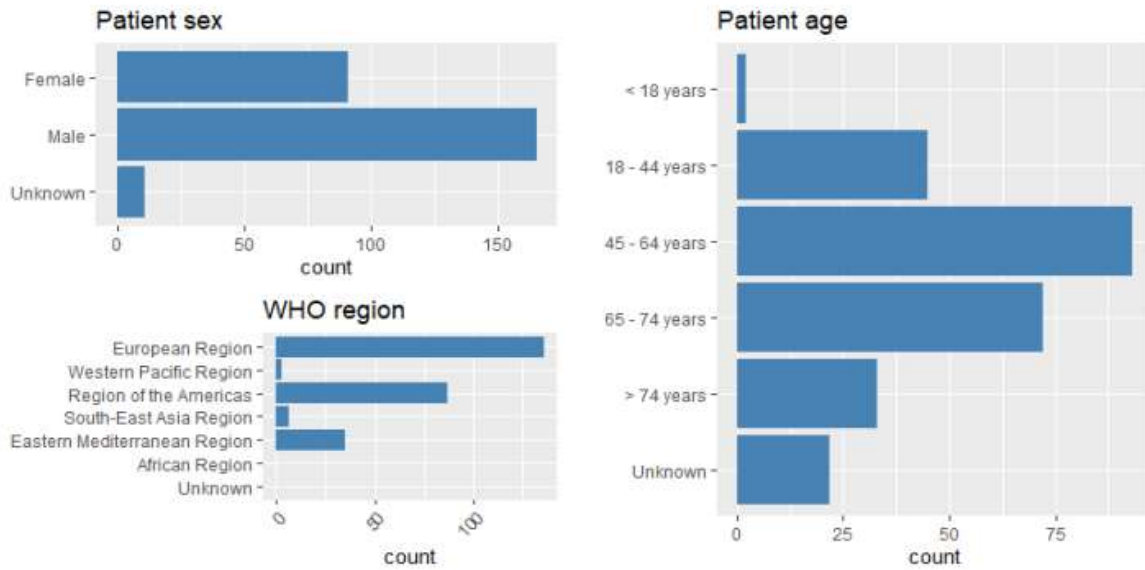


Figure 21-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour les héparines en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19.[137]

Les différentes molécules d'héparines signalées dans VigiBase, avec le nombre de signalements par molécule dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137].

Les différentes molécules d'héparines signalées dans VigiBase avec leurs pourcentages, figurent dans le **tableau 2**.

Tableau 2-Héparines signalées dans VigiBase avec leurs pourcentages [137]

Molécules	N	%
Enoxaparine	188	70,41%
Héparine	63	23,6%
Nadroparine	6	2,25%
Dalteparine	4	1,5%
Tinzaparine	3	1,12%
HBPM (héparine bas poids moléculaire)	3	1,12%

Neuf des nouveaux signalements contiennent un événement mortel, tandis que 49 sont signalés comme graves. Les effets indésirables mortels comprennent des événements liés à la maladie Covid-19 elle-même comme le choc septique. Parmi ces signalements mortels se trouve également l'hémorragie interne, un risque mortel bien connu des médicaments à base d'héparine, mais aussi un cas d'hypersensibilité où l'héparine est le seul médicament signalé. Comme aucune autre information n'est fournie sur l'affaire, l'OMS ne peut pas déterminer s'il

s'agit d'un cas de Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH), la seule réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle connue des héparines. [137]

Hors le choc septique d'autres effets indésirables signalés sont probablement liés à l'infection Covid-19 elle-même, comme l'éosinophilie, tandis que d'autres pourraient être liés à la fois à l'infection par la Covid-19 et à l'héparine, à savoir la coagulation intravasculaire disséminée, l'augmentation du nombre de plaquettes et l'embolie pulmonaire. À l'exclusion des termes liés aux effets indésirables de l'héparine déjà connus, le seul terme qui est signalé beaucoup plus souvent que prévu reste d'hypofibrinogénémie. Le terme est toujours co-rapporté avec le tocilizumab. De plus, il existe une hypothèse d'association causale entre hypofibrinogénémie et coagulation intravasculaire disséminée suggérant que l'hypofibrinogénémie pourrait être lié à l'infection Covid-19. [142]

1.2.2.1.4 Remdesivir

Au total 2540 signalements dans VigiBase pour remdesivir dans le cadre du traitement de la Covid-19. Les molécules plus fréquemment signalés co-administrées avec remdesivir sont les héparines (894 signalements), les glucocorticoïdes (786 signalements), l'azithromycine (396 signalements) et le tocilizumab (180 signalements). [137]

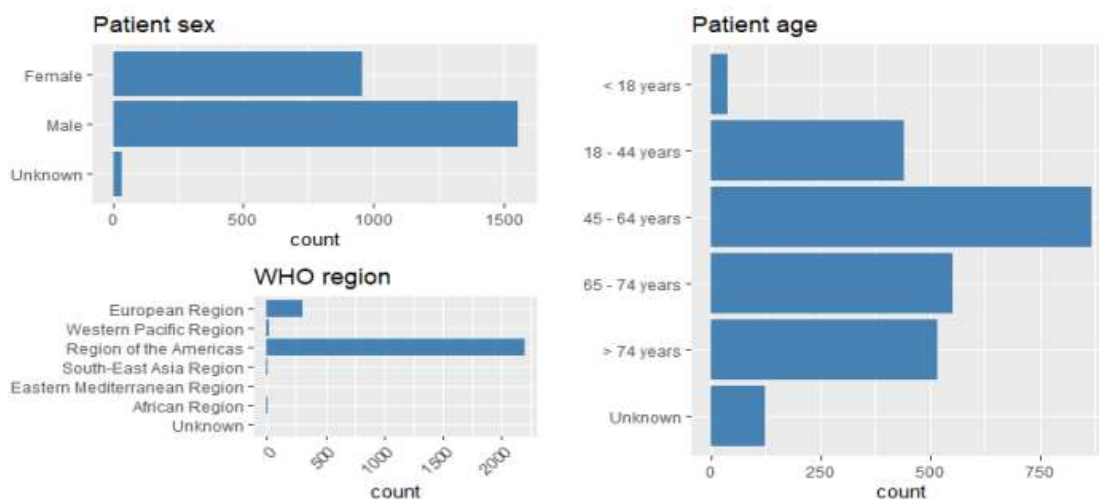


Figure 22-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour remdesivir en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19. [137]

Les données sur ses effets secondaires et les précautions d'emploi sont encore limitées et comprennent l'hypersensibilité, y compris liée à la perfusion et anaphylactique, l'élévations des transaminases (très fréquent), les nausées (fréquent), les céphalées (fréquent), rash (fréquent). L'insuffisance rénale constitue une précaution d'emploi et dans les interactions se

trouve le risque de diminution de l'activité antivirale en cas de co-administration avec l'hydroxychloroquine ou la chloroquine. [143]

Dans les examens précédents de l'UMC, le signalement des troubles de la fonction rénale, hépatique et de la peau sont des réactions très courantes pour le remdesivir. À ce stade, quelques changements sont à noter.

1.2.2.1.4.1 Effets indésirables hépatiques

Les termes spécifiques à la fonction hépatique se trouvent dans la **figure 23**.

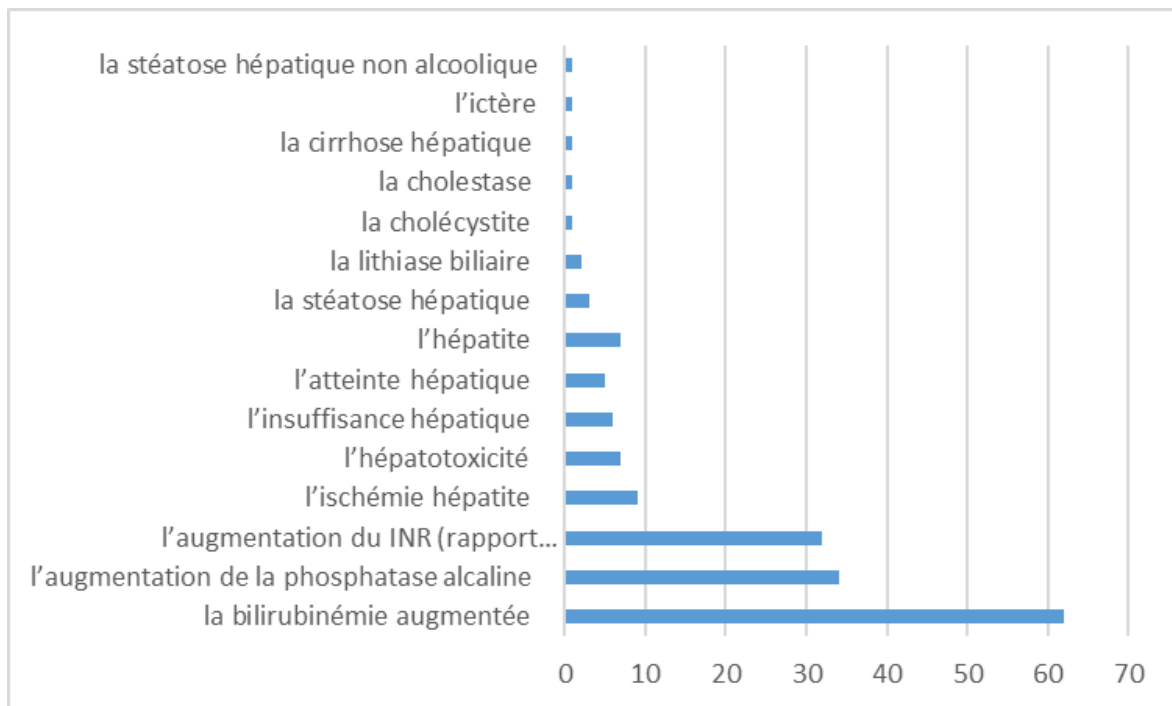


Figure 23-Nombre de signalements d'effets indésirables hépatiques reçus dans Vigibase pour remdesivir [144]

Une grande majorité de ces signalements hépatiques sont codés comme graves voire avec issue fatale. A noter que 67% des cas de l'insuffisance hépatique aiguë sont mortels. [145]

1.2.2.1.4.2 Effets indésirables rénaux

Dans les effets indésirables rénaux selon les termes rapportés dans Vigibase se trouvent en tête de liste l'augmentation de la créatininémie avec 174 signalements. (Figure 24) [146]

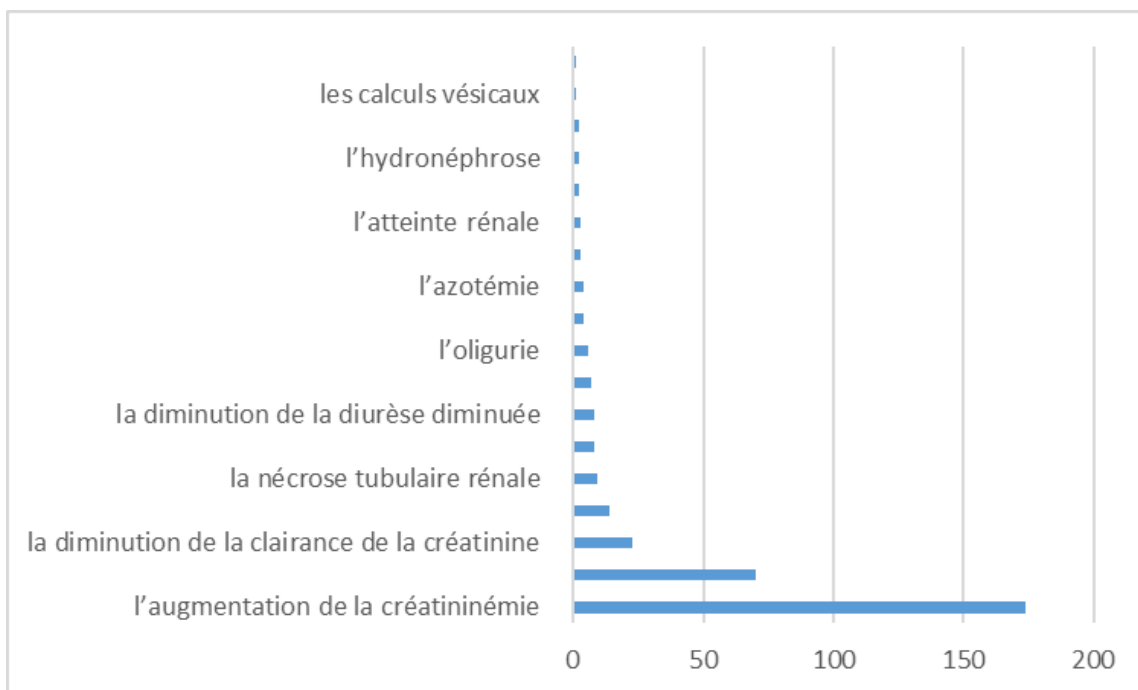


Figure 24-Nombre de signalements rénaux reçus dans Vigibase pour remdesivir [146]

La majorité des signalements de termes rénaux ont été codées comme graves et une plus petite proportion de ces signalements ont eu malheureusement une issue fatale. [144]

1.2.2.1.4.3 Effets indésirables dermatologiques

Ces effets indésirables sont classés dans la **figure 25**. [144]

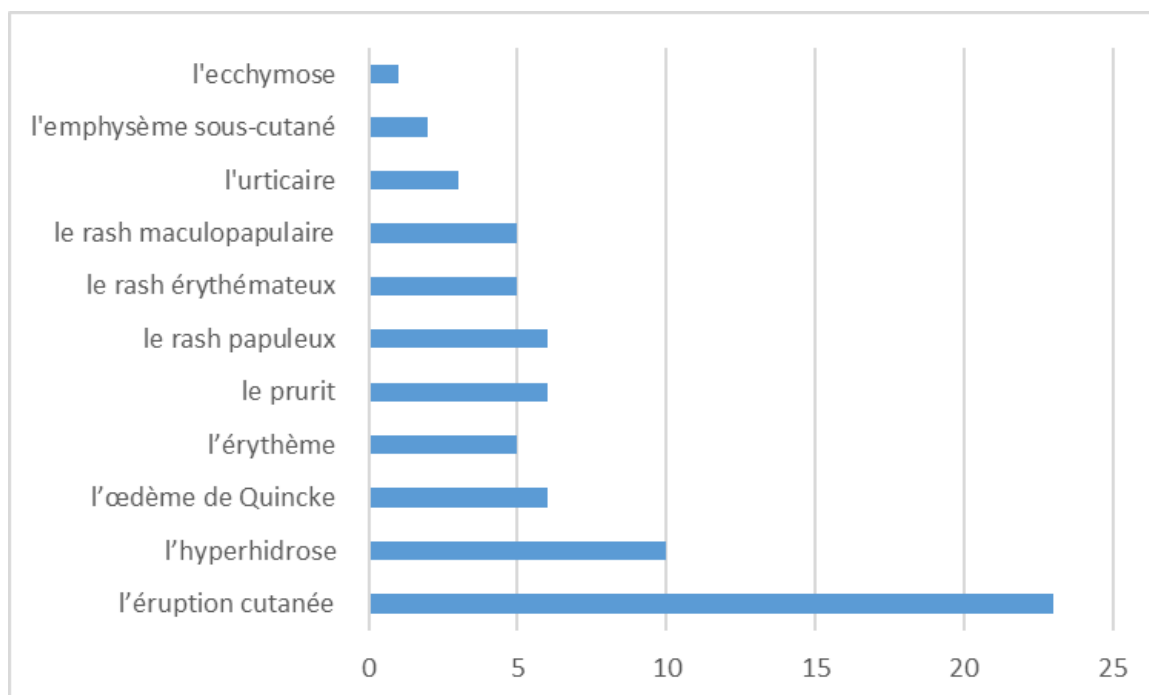


Figure 25-Nombre de signalements d'EI dermatologiques reçus dans Vigibase pour remdesivir [142]

1.2.2.1.5 Tocilizumab

Il compte 669 signalements provenant notamment de l'Amérique, dans Vigibase.

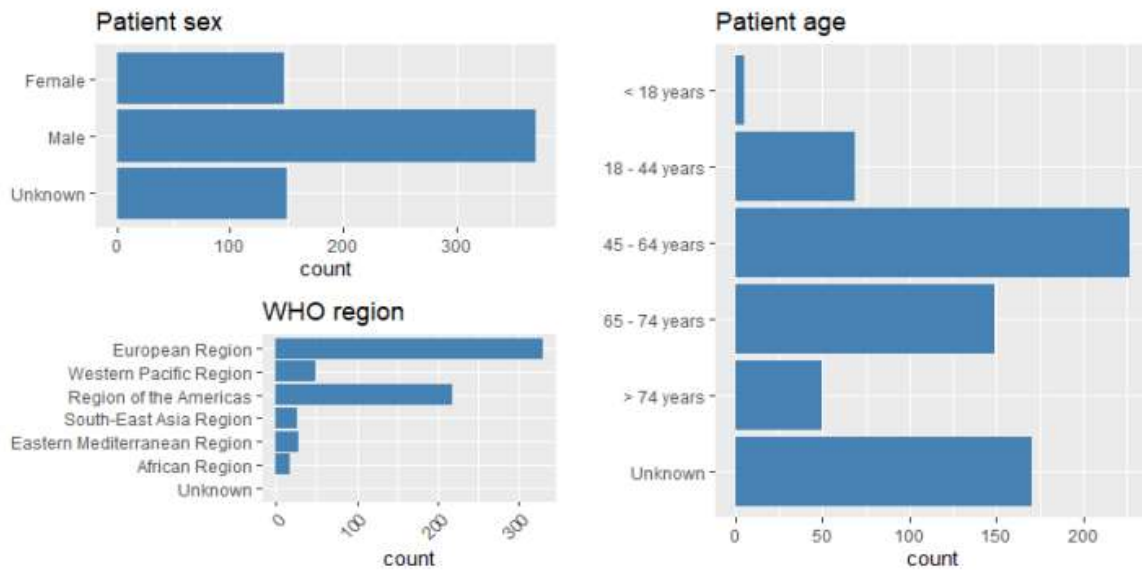


Figure 26-Données démographiques des signalements reçus dans Vigibase pour tocilizumab en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19. [137]

Les principaux effets indésirables signalés sont dus à l'utilisation non conforme et au mésusage intentionnelle du produit, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate d'alanine et l'hypoxie, sont la plupart de ces effets indésirables signalés pour tocilizumab dans le traitement de la Covid-19. [137]

Parmi les 84 derniers cas notifiés, 11 ont été mortels. Les cas décrivent des patients positifs à la Covid-19, dans certains cas avec des maladies telles que l'hypertension et le diabète et ont reçu du tocilizumab hors AMM. Ils ont souffert de problèmes cardiaques, de choc hémorragique et sont morts par la suite. Toutefois pour de nombreux rapports de ces signalements, la raison exacte de la mort n'a pas été décrite. [146]

Les médicaments suspectés comme interagissant et signalés de façon concomitante parmi les 84 nouveaux cas dans les rapports étaient le remdesivir (20 cas), l'hydroxychloroquine (10 cas), l'azithromycine (huit cas) et l'énoxaparine (cinq cas). [146]

1.2.2.1.6 Sarilumab

Le sarilumab est un médicament indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère. Il est souvent utilisé comme traitement de deuxième ligne lorsque d'autres

médicaments n'ont pas été cliniquement efficaces ou si les patients ont souffert d'effets secondaires compliqués. [147]

Sarilumab compte 161 signalements dans Vigibase.

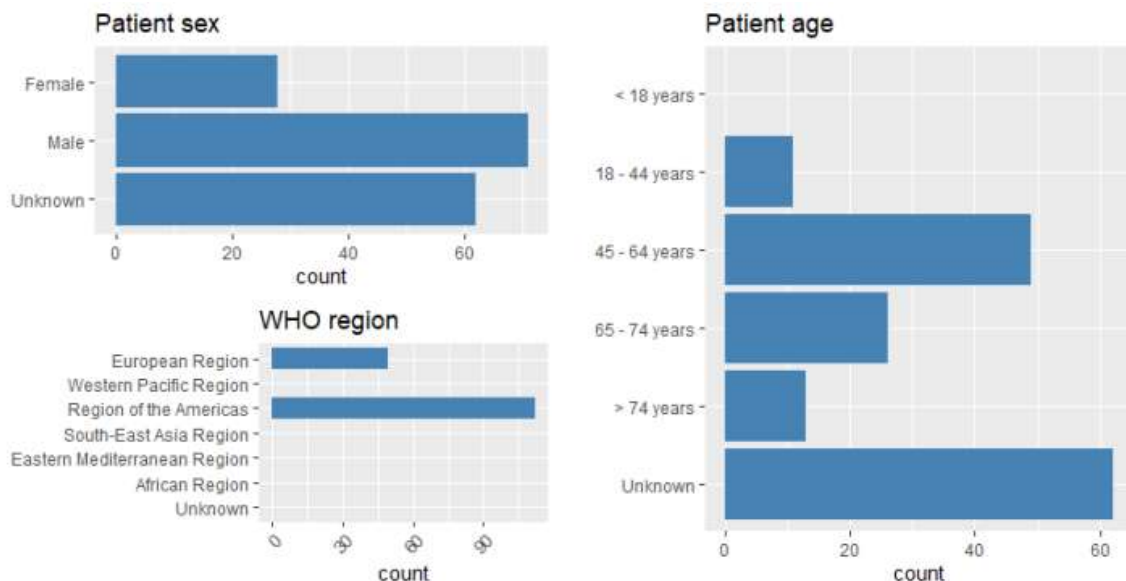


Figure 27-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour sarilumab en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19.[137]

Dans les huit derniers rapports, partagés à partir d'études cliniques de deux pays européens, six femmes et deux hommes prenant plusieurs médicaments en association avec Sarilumab. Parmi les principaux effets indésirables signalés dans ces huit rapports figuraient l'anémie, les lésions hépatocellulaires, la diminution du nombre de neutrophiles, la pneumonie et l'acidose. [148]

En se concentrant sur les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans VigiBase, on note : l'augmentation des ALAT (32 signalements), l'augmentation des ASAT (30 signalements), l'augmentation des transaminases (19 signalements cumulés) et lésion hépatocellulaire (16 signalements). [146]

1.2.2.1.7 Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine compte un total de 2814 signalements en rapport avec la Covid-19 dans VigiBase. L'hydroxychloroquine était signalée seule dans 114 cas, dans tous les autres cas elle était signalée en association et principalement avec l'azithromycine. [146]

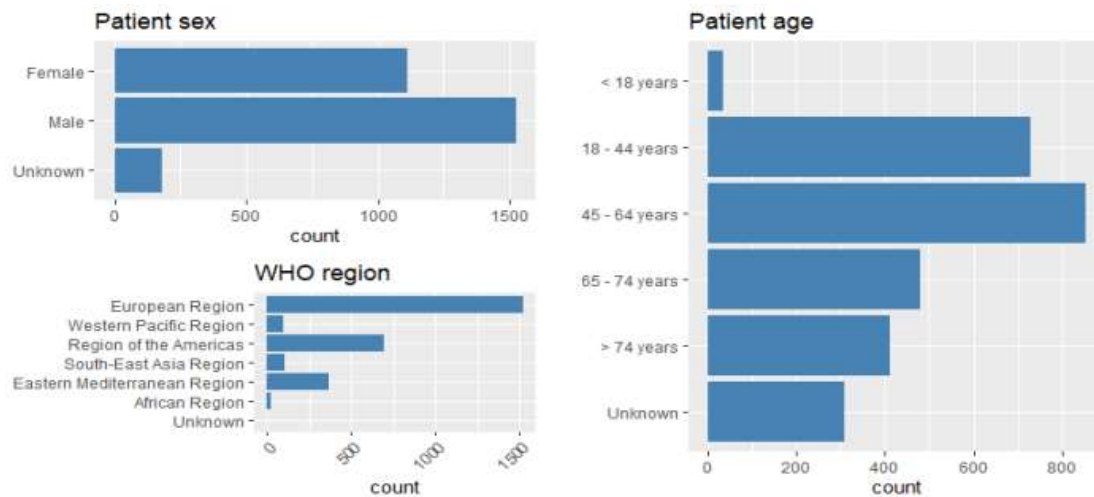


Figure 28-Données démographiques des signalements reçus dans Vigibase pour l'azithromycine en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137]

Au cours de la dernière version de cette étude, les rapports relatifs à l'administration pendant la grossesse et les expositions fœtales ont commencé à apparaître dans Vigibase. Les termes MedDRA qui se rapportent à ces circonstances étaient : score d'Apgar faible (deux rapports), exposition pendant la grossesse (trois rapports), mort fœtale (un rapport), exposition fœtale pendant la grossesse (huit rapports), bébé de faible poids à la naissance (quatre rapports), bébé prématuré (quatre rapports), accouchement prématuré (sept rapports), maladie pulmonaire hémorragie néonatale (un rapport). De plus, un seul rapport de cas publié décrivant un accouchement avant terme par césarienne de jumeaux. Ce rapport de cas ne semble pas décrire l'accouchement prématuré comme une conséquence directe de son traitement par hydroxychloroquine, azithromycine et ceftriaxone, mais comme une procédure adoptée pour améliorer l'état de détérioration progressive de la mère après infection par Covid-19. [144]

Un autre rapport fait référence à une femme qui a été exposée pendant la grossesse à l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et la ceftriaxone avec mort fœtale avec thrombocytopénie, insuffisance rénale aiguë et enzymes hépatiques anormales. Cependant, aucune autre information n'est disponible. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) européen actuellement disponible stipule que les études prospectives sur l'utilisation à long terme de l'hydroxychloroquine n'ont pas observé risques accrus de malformations congénitales ou d'interruptions de grossesse. [149]

Quatre rapports incluent de nouveaux termes d'infections : septicémie à candida, infection cardiaque, entérocolite bactériémie hémorragique et staphylococcique ; deux d'entre eux sont co-signalés soit avec le tocilizumab, soit avec le sarilumab, un autre rapport signalé pour l'hypertension et les maux de dos, tandis que le dernier comprenait l'hydroxychloroquine seule. [144]

D'autres termes graves et nouveaux dans Vigibase incluent : douleur auriculaire avec otorrhée, nécrose cutanée (avec thrombocytopenie induite par l'héparine) et cardiomyopathie de stress avec hypermagnasémie. Ce dernier effet indésirable ne figure pas dans le RCP. Toutefois, la plupart de ces rapports étaient incomplets et aucune conclusion n'a pu être tirée. [146]

1.2.2.1.8 Chloroquine

La chloroquine a été signalée dans 448 rapports dans Vigibase. Le profil de la chloroquine continue d'être mis à jour, avec notamment les signalements cardiaques (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme), gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales hautes), psychiatriques (Insomnie, Hallucination) et troubles oculaires (Vision floue) qui composent la majorité des rapports dans Vigibase. [146]

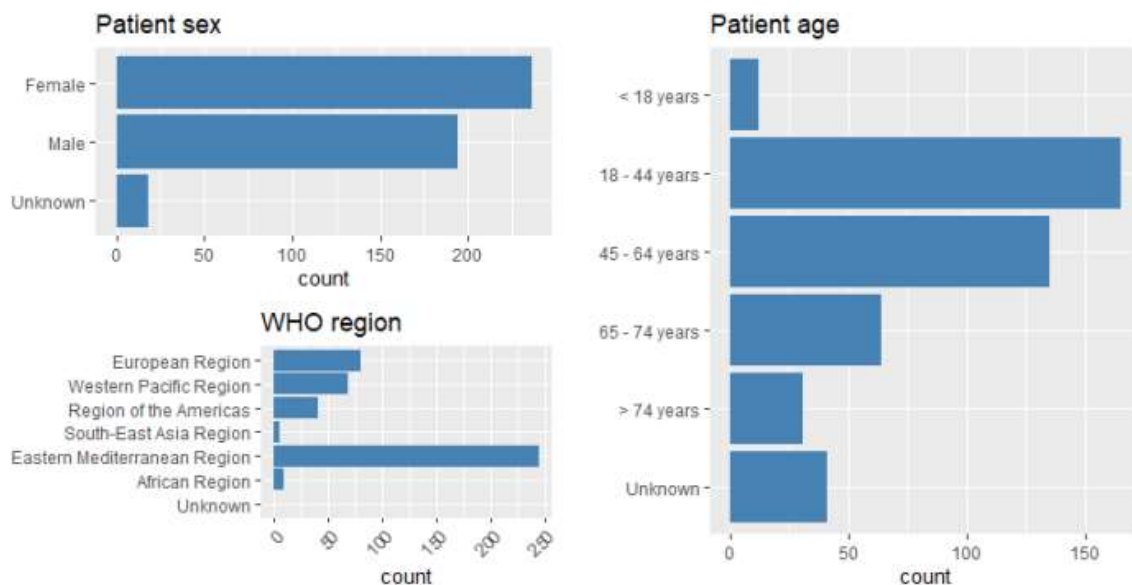


Figure 29-Données démographiques des signalements reçus dans Vigibase pour la chloroquine en tant que médicament suspecté dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137]

1.2.2.1.9 Azithromycine

Azithromycine compte 1784 signalements dans VigiBase, en rapport avec la Covid-19. Elle est largement signalée dans la région de la Méditerranée orientale. Les rapports de signalement incluant l'azithromycine sont largement passés en revue dans la rubrique hydroxychloroquine, car il est souvent signalé en association principalement avec l'hydroxychloroquine, suivi par les héparines et du remdesivir. [144]

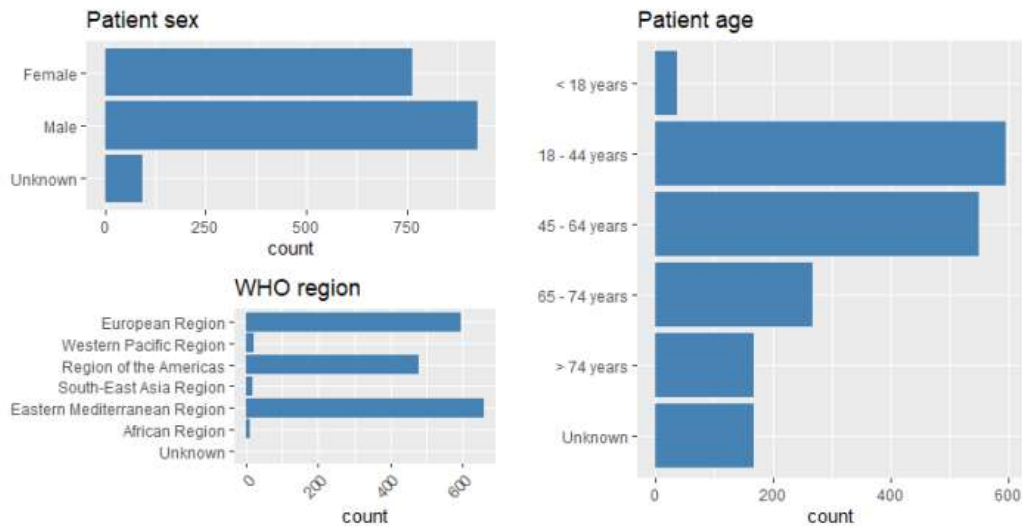


Figure 30-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour l'azithromycine en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137]

1.2.2.1.10 Ivermectine

L'ivermectine est un antihelminthique à large spectre hautement actif, dérivée des avermectines. Elle est indiquée principalement pour le traitement de la strongyloïdose (*Strongyloides stercoralis*) et l'onchocercose (*Onchocerca volvulus*). Elle compte 261 rapports de signalement, dans la base des données VigiBase. Parmi les principaux effets indésirables signalés se trouvent les problèmes gastro-intestinaux tels que diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit, vomissements et nausées. Toutefois ces effets indésirables se trouvent déjà dans le RCP. [150]

Cependant d'autres effets indésirables ne se trouvent pas dans le RCP comme l'étourdissements, les maux de tête, l'affaiblissement, l'anxiété et la dépression, mais peuvent avoir été causés par la molécule ou la maladie sous-jacente. [137]

En se concentrant sur les 14 rapports spontanés qui ne provenaient pas d'une étude spécifique, il y avait deux cas graves signalant un décès. Dans le premier cas, un patient atteint

de diabète de type 2 est décédé en raison d'une insuffisance respiratoire. Pour le deuxième cas aucune autre information n'est fournie mis à part que pour les deux cas plusieurs médicaments autre que l'ivermectine étaient co-administrés tels que l'oseltamivir, céftriaxone et tocilizumab. [144]

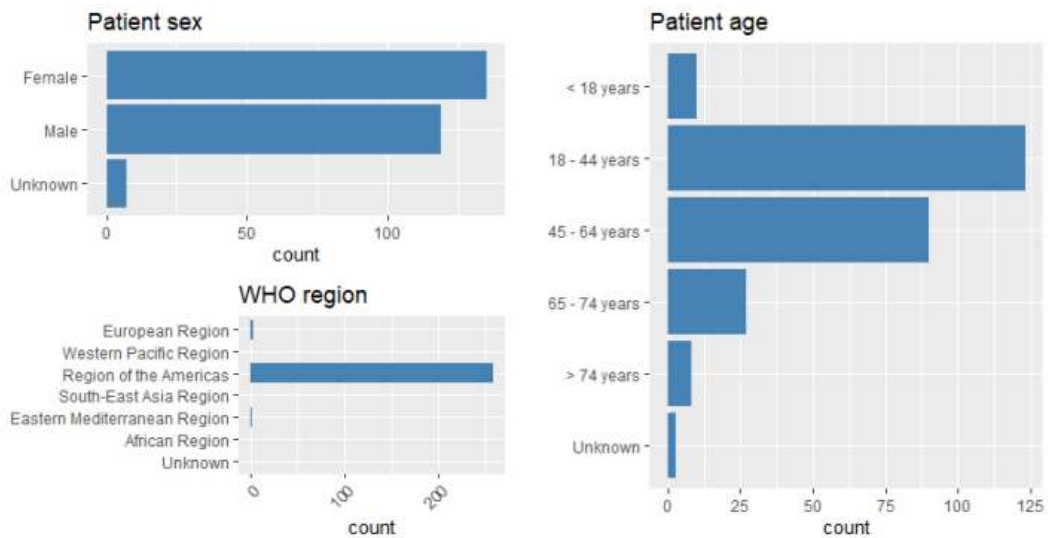


Figure 31-Données démographiques des signalements reçus dans Vigibase pour l'ivermectine en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19 [137]

1.2.2.1.11 Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir compte 1154 rapports de signalement, dans la base des données Vigibase



Figure 32-Données démographiques des signalements reçus dans Vigibase pour Lopinavir/ritonavir en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre de traitement de la Covid-19. [135]

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont ceux qui figurent déjà sur le RCP pour lopinavir/le ritonavir. [151]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diarrhée (220 rapports), nausées (69 rapports), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (62 rapports), lésion hépatocellulaire (56 rapports) et hypertriglycéridémie (52 rapports). [146]

1.2.2.1.12 Oseltamivir

Les signalements des effets indésirables pour oseltamivir, en rapport avec la Covid-19 représentent 187 rapports dans VigiBase. [146]

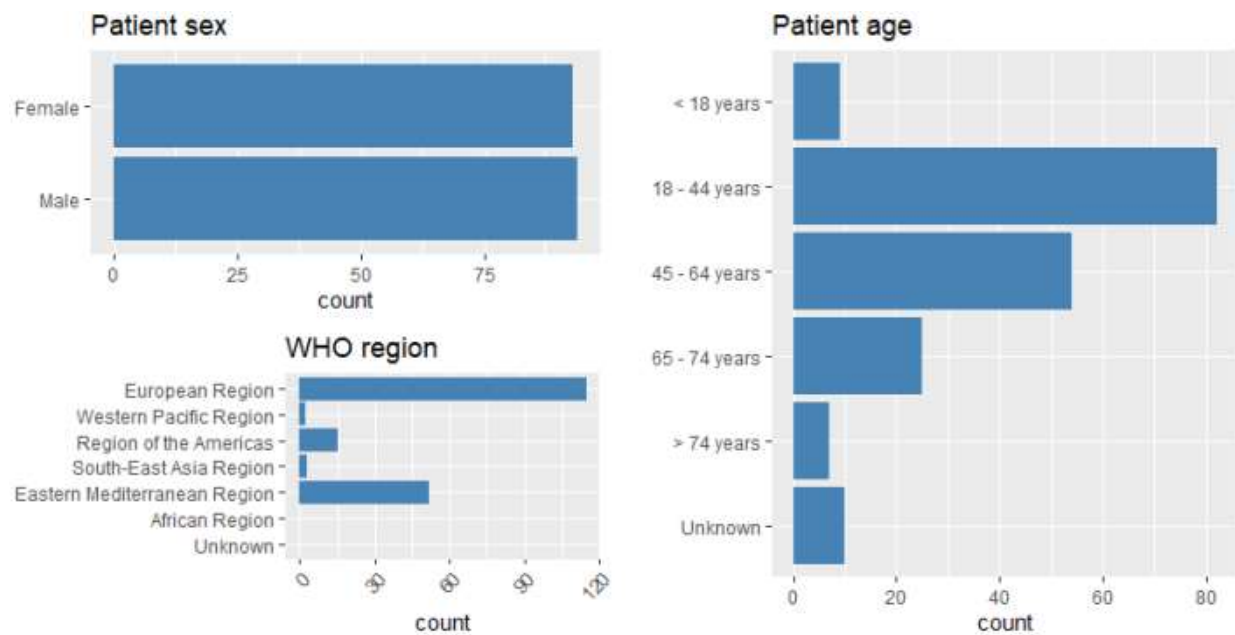


Figure 33-Données démographiques des signalements reçus dans VigiBase pour oseltamivir en tant que médicament suspecté ou en interaction avec d'autres molécules dans le cadre du traitement de la Covid-19 [137]

Les signalements les plus fréquemment signalés sont ceux qui correspondent aux effets indésirables du RCP : nausées (35 rapports), diarrhée (27 rapports), vomissements (24 rapports), douleurs abdominales (23 rapports), prurit (12 rapports) et éruption cutanée (12 rapports). [137]

1.2.2.2 Molécules signalées moins de 100 fois dans VigiBase

Médicaments identifiés comme étant utilisés dans une indication Covid-19 et signalés moins de 100 fois dans VigiBase sont présentés dans ce **tableau 3**.

Tableau 3-Médicaments suspectés et signalés moins de 100 fois dans VigiBase dans le cadre du traitement de la Covid-19 [137]

Molécules	N	%	Molécules	N	%
Unique reports	625	100	Umifenovir	8	1.3
Ritonavir	51	8.2	Nitazocanide	7	1.1
Eculizumab	48	7.7	Aciclovir	6	1
Ruxolitinib	46	7.4	Mefloquine	6	1
Anakinra	41	6.6	Interferon beta	5	0.8
Atazanavir	32	5.1	Investigational drug	5	0.8
Plasma	32	5.1	Siltaximab	5	0.8
Darunavir	29	4.6	Valaciclovir	5	0.8
Hyperimmune plasma Covid-19	23	3.7	Ciclosporin	4	0.6
Interferon beta-1b	22	3.5	Interferon beta-1a	4	0.6
Baricitinib	21	3.4	Apremilast	3	0.5
Apixaban	20	3.2	Interferon	3	0.5
Canakinumab	18	2.9	Poractant alfa	3	0.5
Ribavirin	18	2.9	Selinexor	3	0.5
Rituximab	18	2.9	Bronhexine	2	0.3
Lopinavir	17	2.7	Cobicistat	2	0.3
Immunoglobulin human normal	16	2.6	Daclatasvir	2	0.3
Zinc	15	2.4	Darunavir:Ritonavir	2	0.3
Epoprostenol	14	2.2	Immunoglobulins nos	2	0.3
Metamizole	14	2.2	Infliximab	2	0.3
Tofacitinib	14	2.2	Oetreotide	2	0.3
Ascorbic acid	13	2.1	Olokizumab	2	0.3
Cobicistat:Darunavir	12	1.9	Otilimab	2	0.3
Itolizumab	12	1.9	Peginterferon alfa-2a	2	0.3
Montelukast	12	1.9	Sofosbuvir	2	0.3
Alteplase	11	1.8	Acalabrutinib	1	0.2
Baloxavir marboxil	10	1.6	Ademetionine	1	0.2
Warfarin	10	1.6	Allogenic mesenchymal stem cells nos	1	0.2
Colchicine	8	1.3	Almitrine	1	0.2
Colecalciferol	8	1.3	Bcg vaccine	1	0.2

2 Suivi des effets indésirables par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

En France, le suivi des effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge de la Covid-19 est assuré par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Dijon et de Nice. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a fait l'enquête de ces effets, ouverte officiellement le 27 mars 2020 mais elle collige les données enregistrées depuis le début de l'année 2020. Et la dernière mise à jour disponible inclue des cas validés par l'ANSM allant jusqu'au 30 septembre 2021. [152]

2.1 *Données générales*

2.1.1 Répartition des cas inclus par période

Au total, 2189 cas extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ont été enregistrés pour cette enquête. Parmi ces cas, 98,1% ont été déclarés par des professionnels

de santé et 1,9% par des patients. En outre, 1114 cas concernent des Effets Indésirables (EI) survenus entre janvier et juin 2020 (période 1) et 1072 cas se sont des effets indésirables survenus depuis juillet 2020 (période 2). [153]

Les décès représentent 5,2% des cas. (**Figure 34**) [154].

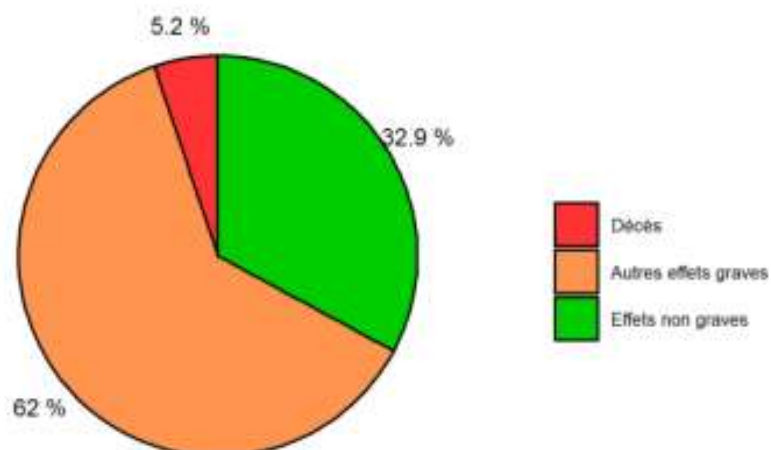


Figure 34-Diagramme présentant la classification des cas selon leur gravité [154]

La répartition des cas inclus par période figure dans le **tableau 4**.

Tableau 4-Répartition des cas inclus par période. [152]

	Période 1	Période 2
	janv - juin 2020	juillet 2020 - en cours
Cas inclus Total	1114	1072
Dont cas graves	766	703
Dont décès	53	60
Cas d'effets indésirables reliés aux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19	521	216
dont cas graves	366	115
dont décès	12	12
Cas d'aggravation de la COVID-19	117	49
dont cas graves	109	40
dont décès	18	12
Cas autres chez les patients COVID-19 +	476	807
dont cas graves	291	548
dont décès	24	36

2.1.2 Données démographiques des cas

Les 1114 cas de la période 1 concernent 1044 patients et les 1072 cas de la période 2 concernent 1040 patients. [155]

Le **tableau 5** relate les données démographiques par période, environ 60% des patients qui déclarent sont des hommes, et l'âge moyen est de 62,7% pour la première période et de 60,4% pour la deuxième période.

Tableau 5-Données démographiques par période [152]

		Période 1				Période 2			
		patients cas totaux	patients EI médic traitement COVID	patients cas aggravation	patients autres cas	patients cas totaux	patients EI médic traitement COVID	patients cas aggravation	patients autres cas
	total	1044	508	118	445	1040	212	48	784
Sexe	Hommes	651	331	73	263	628	132	26	471
	% Hommes	62,4	65,2	61,9	59,1	60,4	62,3	54,2	60,1
	Femmes	393	177	45	182	412	80	22	313
Age	moyenne	62,7	62,5	54	65,2	65,9	65,1	52,7	67,0
	écart type	16,9	14,8	17,2	18,3	17,1	17,1	16,7	16,8
	médiane	64,0	64,0	55,0	66,0	68,0	66,0	53,0	69,0
	interquartiles	53-74	54-73	41-67	56-79	57-78	55-77	43-65	58-78
	min-max	1-99	4-96	7-88	1-99	8-100	16-95	15-86	8-100

2.2 Médicaments imputés dans le traitement de la Covid-19

Depuis le début de l'enquête, 23% des médicaments imputés dans les effets indésirables déclarés sont Lopinavir/Ritonavir suivie de près par l'association de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine (22%). Les autres médicaments imputés également sont représentés dans le diagramme suivant [153] :

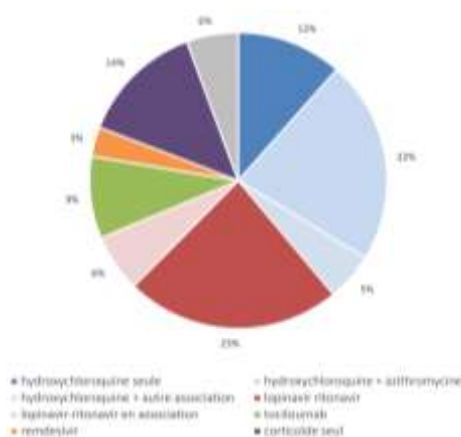


Figure 35-Répartition des médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans les effets indésirables depuis le début de l'enquête[153]

Ce **tableau 6** détaille les médicaments, et associations médicamenteuses, utilisés dans le traitement de la Covid-19 imputés dans la survenue des effets indésirables au cours de la période 1. [153]

Tableau 6-Médicaments et associations médicamenteuses imputés dans la période 1 [153]

PERIODE 1 (janvier 2020 - juin 2020)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	272	220	8
Dont assoc azithromycine	148	130	1
Dont assoc azithromycine + lopinavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc azithromycine + darunavir/ritonavir	1	1	1
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	1	1	0
Dont assoc spiramycine	19	15	0
Dont assoc lopi/ritonavir	8	7	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	2	1	0
Dont assoc tocilizumab	8	6	0
Lopinavir-ritonavir	222	133	3
Dont assoc hydroxychloroquine	8	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc azithromycine	16	9	0
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	2	1	0
Dont assoc spiramycine	17	11	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc roxithromycine	1	1	0
Dont assoc interféron	1	0	0
Chloroquine	3	2	
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
Tocilizumab	15	10	0
Dont assoc hydroxychloroquine	8	6	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	2	1	0
Remdesivir	9	8	0
Azithromycine seule	13	6	0
Darunavir/ritonavir	4	3	0
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
Sarilumab	2	0	0
Eculizumab	1	1	0
Dexaméthasone	1	0	0
Hydrocortisone	1	0	0
Zinc	1	1	0

Les médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 imputés dans la survenue des effets indésirables survenus au cours de la période 2 sont détaillés dans le **tableau 7**. [153]

Tableau 7-Médicaments et associations médicamenteuses imputés dans la période 2 [153]

PERIODE 2 (juillet 2020 - en cours)			
Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	19	19	0
Dont assoc azithromycine	8	8	0
Dont assoc azithromycine + zinc	7	7	0
Dont assoc zinc	1	1	0
Dont assoc dexaméthasone	1	1	0
Lopinavir-ritonavir	0	0	0
Tocilizumab	63	47	6
Dont assoc corticoïde	17	16	2
Dont assoc corticoïde + Anticorps monoclonaux	1	1	0
Dont assoc corticoïde + remdésivir	1	1	0
Dont assoc azithromycine	1	0	0
Dont assoc ivermectine	2	0	0
Dont assoc anakinra	1	1	0
Remdésivir	16	7	1
Dont assoc dexaméthasone	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + dexaméthasone	1	1	0
CORTICOÏDES	124	52	5
Dexaméthasone	113	42	3
Dont assoc remdésivir	5	3	0
Dont assoc tocilizumab + remdésivir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab + anticrops monoclonaux	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	16	15	1
Dont assoc hydroxychloroquine	1	1	0
Méthylprednisolone	6	5	0
Dont assoc tocilizumab	1	1	1
Autre (prednisone, prednisolone, bethaméthasone)	5	5	1
Dont association avec azithromycine	1	1	0
Zinc	13	12	0
dont association azithromycine	2	2	0
dont association hydroxychloroquine	1	1	0
dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	7	7	0
MACROLIDES (sans hydroxychloroquine)	15	10	0
Azithromycine	12	9	0
dont association colchicine	1	1	0
dont association zinc	2	2	0
dont association prednisolone	1	1	0
dont association tocilizumab	1	0	0
Roxithromycine	1	0	0
Clarithromycine	2	1	0
Otilimab	1	1	0
Anakinra	1	1	0
dont association tocilizumab	1	1	0
Cotrimoxazole	1	1	0
Ivermectine	2	0	0
Dont assoc tocilizumab	2	0	0
Vitamine D	1	1	0

2.2.1 Hydroxychloroquine

Par inadvertance, huit cas ont eu une issue fatale suite aux atteintes cardiaques dues à l'utilisation de l'Hydroxychloroquine. Pour les atteintes hépatiques, le profil est majoritairement cytolytique dans 60% des cas. Un cas de DRESS se trouve parmi les 29 cas d'atteintes cutanées. Le choc septique a été constaté quand l'Hydroxychloroquine a été associée avec tocilizumab et méthylprednisolone (**tableau 8**).

Tableau 8-Effets indésirables signalés pour Hydroxychloroquine [152]

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total
Atteintes cardiaques	176	3	179
Atteintes hépatiques	32	1	33
Atteintes digestives	24	2	26
Atteintes cutanées	20	9	29
Atteintes hématologiques	9	3	12
Atteintes oculaires	6	0	6
Troubles de la glycémie	5	0	5
Troubles de la kaliémie	4	1	5
Atteintes neurologiques	4	1	5
Embolie pulmonaire	1	0	1
Acouphène	1	0	1
choc septique	1	0	1
trouble psychiatrique	1	1	2
Atteinte rénale	1	0	1
Oppression thoracique	1	0	1
anomalie congénitale	1	0	1
Surdosage sans effet indésirable	1	0	1

2.2.2 Lopinavir/ritonavir

Parmi les atteintes rénales suite à l'utilisation du Lopinavir et ritonavir, quatre cas ont eu recours à l'hémodialyse, et un cas a été notifié suite à une insuffisance rénale persistante. Un cas d'hypertriglycéridémie de 17g/l a été notifié puis compliqué d'une pancréatite aigüe (**tableau 9**).

Tableau 9-Effets indésirables signalés pour Lopinavir/ritonavir [152]

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total
Atteintes hépatiques	107	0	107
Atteintes digestives	44	0	44
Atteintes cardiaques	33	0	33
Atteinte rénale	17	0	17
Oligurie sans insuffisance rénale	6	0	6
Hypertriglycéridémie	12	0	12
Surdosage sans effet indésirable	6	0	6
rhabdomyolyse	5	0	5
atteinte pancréatique	4	0	4
atteinte neurologique	4	0	4
atteinte cutanée	1	0	1
alopécie	1	0	1
trouble psychiatrique	2	0	2
atteinte hématologique	2	0	2
crise de goutte	1	0	1
hypernatrémie	1	0	1
ischémie périphérique	1	0	1
sensation de malaise	1	0	1
Embolie pulmonaire	1	0	1
augmentation INR	1	0	1

2.2.3 Remdesivir

Un cas de rhabdomyolyse suite à l'utilisation de Remdesivir en association avec tocilizumab et dexaméthasone, a été notifié et classé parmi les atteintes musculosquelettiques (**tableau 10**).

Tableau 10-Effets indésirables signalés pour Remdesivir [152]

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total
Atteinte rénale	4	0	4
réaction site/membre injection	1	1	2
Cutanée	0	8	8
Atteinte hépatique	1	5	6
Hyperkaliémie	2	0	2
pancréatite aiguë	1	0	1
Musculosquelettique	0	1	1
augmentation LDH, facteur V, TP	0	1	1
hyperglycémie	0	1	1
Digestif	0	1	1

2.2.4 Tocilizumab

Parmi les cas thrombo-emboliques à la suite de l'utilisation de tocilizumab se trouvent : un cas d'AVC ischémique, quatre cas d'ischémie périphérique, deux cas d'embolie pulmonaire et un cas de microangiopathie thrombotique. (Tableau 11).

Tableau 11-Effets indésirables signalés pour tocilizumab [152]

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total
Atteinte hépatique	6	18	24
Atteinte cardiaque	4	1	5
Thrombo-embolie	0	10	10
Atteinte cutanée	2	7	9
Atteinte hématologique	1	20	21
Troubles de la coagulation	0	5	5
infection / choc septique	1	4	5
Atteinte rénale	1	0	1
Musculosquelettique	0	1	1
respiratoire	0	1	1
oculaire	0	1	1

2.2.5 Dexaméthasone

Le **tableau 12** résume tous les effets indésirables signalés pour la dexaméthasone. Sept cas d'hyperglycémie étaient graves dont un cas de décès. Plusieurs médicaments sont suspectés dans les deux cas de rhabdomyolyse.

Tableau 12-Effets indésirables signalés pour dexaméthasone [152]

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2	Total
Hyperglycémie	1	70	71
Atteinte cutanée	0	4	4
Atteinte hématologique	0	6	6
Trouble coagulation hémorragique	0	1 2	1 2
infection/choc septique	0	4	4
Atteinte hépatique	0	14	14
Atteinte cardiaque	0	1	1
Hypertension artérielle	0	1	1
Thrombo-embolie	0	4	4
Rhabdomyolyse	0	2	2
Digestif	0	1	1
Psychiatrique	0	4	4
Respiratoire	0	1	1
divers	0	1	1

2.3 Médicaments suspectés dans l'aggravation de la Covid-19

Les données cumulatives des cas de suspicion d'aggravation de l'infection à COVID-19 par des médicaments, réparties par période de survenue des effets indésirables, sont précisées dans le **tableau 13** [152].

Tableau 13-Médicaments suspectés dans l'aggravation de la Covid-19 [152]

MÉDICAMENTS	Période 1 (janvier - juin 2020)		Période 2 (depuis juillet 2020)		Non classés	
	Nb cas	nb cas graves	Nb cas	nb cas graves	Nb cas	nb cas graves
AINS	38	37	2	2		
corticoïde	16	16	4	4		
autre immunosuppresseur	32	25	30	23	3	0
AINS + corticoïde	5	5	0	0		
AINS + autre immunosuppresseur	4	4	2	1		
corticoïde + autre immunosuppresseur	11	11	10	10		
sitagliptine	6	6	0	0		
lopinavir-ritonavir + hydroxychloroquine	1	1	0	0		
hydroxychloroquine	1	1	0	0		
lopinavir-ritonavir	1	1	0	0		
hydroxychloroquine + autre immunosuppresseur	1	1	1	1		
remdésivir	1	1	0	0		

3 Suivi des effets indésirables à l'échelle nationale

3.1 Bilan des déclarations d'EIM au Maroc

3.1.1 Origines des déclarations

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV), en collaboration avec la Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM) surveillent étroitement les effets indésirables des différents médicaments utilisés dans le protocole national pour la prise en charge de la Covid-19. Après leur analyse, tous les cas collectés par le CNPV sont envoyés systématiquement à la base de données internationale VigiBase via VigiFlow. Du 1^{er} Avril au 21 Juin 2020, le CNPV a recueilli 627 notifications, dont 483 cas d'EIM, provenant principalement de la région de Fès-Meknès (37,1%), suivie par la région de Casablanca-Settat (21,3%) et de Beni Mellal-Khénifra (18,0%) (**tableau 14**). [156]

Tableau 14-Répartition des notifications des cas d'EIM par région du Maroc [156]

Régions	Cas d'EIM	
	Effectif	%
Fès-Meknès	179	37,1
Casablanca-Settat	103	21,3
Rabat-Salé-Kenitra	87	18,0
Marrakech-Safi	72	14,9
Béni Mellal-Khénifra	21	4,3
Oriental	11	2,3
Souss-Massa	6	1,2
Drâa-Tafilalet	3	0,6
Dakhla Oued Eddahab	1	0,2
Guelmim Oued Noun	-	-
Laayoune Sakia El Hamra	-	-
Tanger-Tétouan-Al Hoceïma	-	-
Total	483	100

En outre, la majorité des déclarations proviennent des professionnels de santé du secteur public avec 84,9% des cas. Le secteur privé ne représente que 15,1% des cas dont 71 cas pour l'Hôpital Cheikh Zaid de Rabat et 2 cas pour Polyclinique CNSS (**figure 36**). [156]

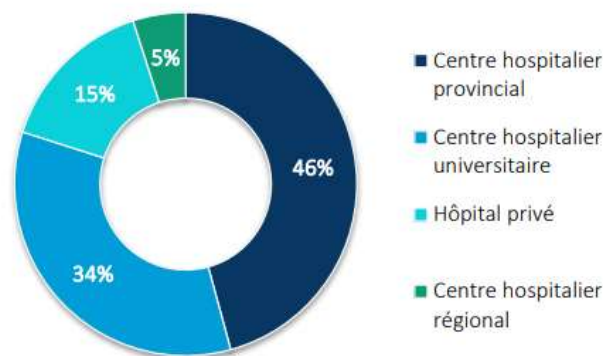


Figure 36--Répartition des cas d'EIM selon le type de structure hospitalière déclarante [156]

3.1.2 Caractéristiques démographiques et cliniques des cas d'EIM notifiés

L'âge médian des patients est de 41 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge 18 - 44 ans (48,7%). Par ailleurs, les effets indésirables de 38% des patients étaient directement liés à leur comorbidité comme facteur contributif : en tête de liste, se trouve le diabète pour 43 patients, l'hypertension artérielle pour 34 patients, cardiopathie pour 12 patients, l'asthme pour 10 patients, toxicomanie pour 6 patients et insuffisance rénale pour 4 patients. A noter qu'un patient peut avoir une à trois pathologies associées. En outre, 15% des cas sont jugés comme étant graves, et leur proportion au niveau de la base de données nationale globale de

pharmacovigilance atteint les 32,7%. La Chloroquine était suspectée dans 48,7% des cas et l'Hydroxychloroquine dans 51,3% des cas (**tableau 15**). La Chloroquine et l'Hydroxychloroquine ont été arrêtées chez 73 patients, leurs doses ont été réduites chez 9 patients et le traitement a été poursuivi chez 215 patients (**figure 37**). [156]

Tableau 15- Caractéristiques démographiques et cliniques des cas d'EIM notifiés et les effets indésirables notifiés selon le système SOC [156]

	Effectif	%
Notification		
Total des cas	483	100,0
Graves	73	15
Sexe		
Féminin	262	54,2
Masculin	196	40,6
Non renseigné	20	5,2
Age		
Médian (Q1-Q3) (ans)	41 (29 - 55)	
< 18 ans	9	1,9
18 – 44 ans	235	48,7
45 – 64 ans	119	24,6
65 – 74 ans	43	8,9
> 74 ans	21	4,3
Non renseigné	56	11,6
Médicaments		
CQ-AZM	235	48,7
HQC-AZM	248	51,3
Classe Système-Organe		
Affections gastro-intestinales	317	65,6
Affections du système nerveux	94	19,5
Affections psychiatriques	78	16,1
Affections/explorations cardiaques	59	12,2
Affections oculaires	58	12,0
Troubles généraux	25	5,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	20	4,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	16	3,3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	15	3,1
Affections/explorations hépatobiliaires	15	3,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	10	2,1
Affections/explorations hématologiques	8	1,7
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	7	1,4
Affections vasculaires	6	1,2
Affections du rein et des voies urinaires	3	0,6
Autres	3	0,6

■ Arrêt du traitement ■ réduction de la dose
 ■ Poursuite du traitement ■ non renseignée

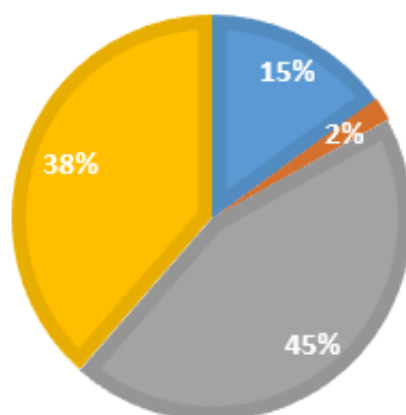


Figure 37-L'action prise devant la survenue de l'Effet indésirable [155]

Les Effets indésirables sont rapportés par SOC (système organe classe) selon la classification MedDRA, et figurent dans le **tableau 15**. Les termes préférés (PT-MedDRA) les plus rapportés se trouvent dans le **tableau 16** [156].

Tableau 16-Effets indésirables les plus rapportés selon le terme préféré de MedDRA [156]

Terme préféré MedDRA de l'EI	Effectif	%
Diarrhée	178	36,9
Vomissement	96	19,9
Douleur abdominale haute	64	13,3
Nausée	61	12,6
Insomnie	56	11,6
Vertige	49	10,1
Vision trouble	41	8,5
Céphalée	32	6,6
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	26	5,4
Asthénie	18	3,7
Douleur abdominale	18	3,7
Schéma d'administration du produit inapproprié	15	3,1
Hallucination	14	2,9
Constipation	12	2,5
Appétit diminué	11	2,3
Palpitations	10	2,1
Anxiété	10	2,1
Défauts visuels	9	1,9
Sensation vertigineuse	9	1,9
Transaminases augmentées	9	1,9
Rash	8	1,7
Électrocardiogramme anormal	8	1,7
Diplopie	7	1,4
Tachycardie	7	1,4
Lésion hépatocellulaire	7	1,4

L'évolution des 920 effets indésirables notifiés, était soit favorable, soit en cours de guérison au moment de la notification, ou bien non renseignée pour 398 cas (**figure 38**).

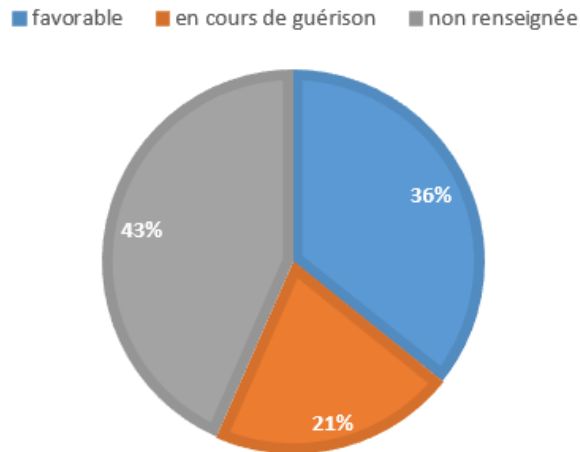


Figure 38-Evolution des effets indésirables [156]

En outre, la relation de cause à effet était majoritairement possible comme le montre la **figure 39**. [156]

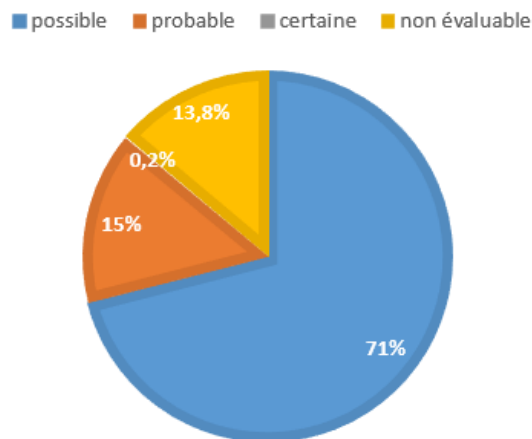


Figure 39-Relation de cause à effet [156]

3.2 Conduites à tenir proposées par le Comité technique et scientifique consultatif

Face à l'émergence des notifications d'EI, suite à l'utilisation de la chloroquine/hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine, le comité technique et scientifique consultatif propose plusieurs conduites à tenir selon la nature de l'effet indésirable observé. [157]

Le **tableau 17** relate les actions préventives et correctives proposées par ce comité devant les effets indésirables pouvant être observés chez les patients traités par la chloroquine, l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine dans le cadre de l'infection par SARS-CoV-2

Tableau 17-Actions préventives et correctives devant les effets indésirables pouvant être observés chez les patients traités par la chloroquine, l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine dans le cadre de l'infection par SARS-CoV-2 [157]

EFFET INDÉSIRABLE	ACTIONS PRÉVENTIVES	ACTIONS CORRECTIVES
Atteintes gastro- intestinales	Prendre les médicaments après les repas avec une alimentation pauvre en épices et en gras	- Associer un traitement symptomatique en respectant l'intervalle de deux heures pour éviter les interactions qui réduisent l'absorption de la Cq et HCq. Ne pas utiliser la Dompéridone, le Métoclopramide ou l'Ondansétron en cas de vomissements pour éviter le risque de troubles du rythme, notamment de torsades de pointe. - Arrêter le traitement après évaluation de la balance bénéfices/risques en cas de douleurs rebelles ou nausées et vomissements persistantes. <i>A noter que les troubles digestifs peuvent être liés à l'infection par le virus SARS-COV-2 et représenter parfois la seule manifestation clinique surtout en début de la maladie.</i>
Troubles cardiaques	- Anamnèse poussée pour détecter les contre-indications et les facteurs de risque - ECG avant puis à 4 H et puis de façon journalière - Ionogramme : pour détecter une hypokaliémie - Supplémentation potassique si hypokaliémie surtout chez les patients traités par diurétiques hypokaliémiants	- QRS entre 450 et 500 ms : Arrêt de l'azithromycine ou tout autre médicament associé qui allonge le QT - QRS > 500ms : Arrêt de traitement sauf avis contraire du staff selon la balance bénéfice/risque
Atteintes hépatobiliaires	Suivi du bilan hépatique	- Demander l'avis d'un spécialiste pour évaluer la sévérité et juger de la CAT : - Adaptation de posologies - Arrêt du traitement
Atteinte oculaires	Surveillance chez les patients à risque	- En cas de troubles de l'accommodation, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement sauf avis contraire d'un ophtalmologiste. Il s'agit de troubles réversibles qui disparaissent après quelques jours de traitement. - Contrôle post traitement
Atteintes cutanées	Détecter les allergies connues	Demander l'avis d'un dermatologue : - Si atteinte bénigne : traitement symptomatique associé - Si atteinte grave : Arrêt du traitement et contre-indication définitive
Atteintes psychiatriques	Détecter les facteurs de risque chez les sujets âgés	- Troubles psychiatriques légers (anxiété, insomnie) : traitement symptomatique - Trouble psychiatrique sévère ou décompensations psychiatriques graves : Arrêt du traitement
Hypoglycémies	Contrôle régulier de la glycémie	- Corriger la glycémie - Adapter les doses d'hypoglycémiants chez le diabétique.
Atteintes neurologiques	- Rechercher les facteurs de risque - Eviter l'association à la cimétidine ou à la ciclosporine qui augmentent le risque de toxicité de la CQ et de l'HCQ	Demander l'avis d'un neurologue pour évaluer la gravité des symptômes - Traitement symptomatique si signes mineurs ou modérés - Arrêt du traitement si symptômes graves
Atteintes hématologiques	Faire des NFS régulièrement	Avis spécialisé pour réévaluer la balance bénéfice/risque

Chapitre III : Vaccination

Ce dernier volet, sans être exhaustif, se veut être un chapitre articulé en deux grands axes,

- Le premier axe sous forme d'un aperçu des **principaux vaccins testés pour la Covid-19**.
- Puis un deuxième axe consacré entièrement à la **vaccinovigilance**.

I. Principaux vaccins testés pour la Covid-19

Ce premier axe mettra en exergue trois sous-chapitres, qui traiteront :

La **particularité du développement du vaccin anti Covid-19**, le **suivi des autorisations d'utilisation des principaux vaccins contre le Sars-CoV-2** et leurs **mécanismes d'actions**.

1 Particularité du développement du vaccin anti Covid-19

Les vaccins nécessitent généralement des années de recherche, toutefois les scientifiques se sont lancés dans une course pour produire des vaccins sûrs et efficaces contre le coronavirus en un temps record. Le développement de tout vaccin s'effectue suivant une même procédure stricte. Celle-ci requiert : une phase préclinique, des essais cliniques, et un suivi continu de l'efficacité et de la sécurité du vaccin. Généralement toutes ces étapes durent en moyenne 15 ans voire plus, et sont menées de manière successive.



Figure 40-Les étapes du développement d'un vaccin [158].

Compte tenu de l'urgence sanitaire, la mise au point des vaccins contre le Sars-CoV-2 se déroule sur une durée plus courte, puisque plusieurs étapes sont effectuées simultanément, comme l'illustre la **figure 41**. Le développement de ces vaccins est également accéléré par les connaissances acquises dans le domaine du développement des vaccins. En effet, certains laboratoires pharmaceutiques ou instituts de recherche se basent sur des constructions existantes pour fabriquer leur vaccin. De plus, davantage de ressources (humaines et financières) sont mobilisées et combinées tant par les industries pharmaceutiques que par les autorités compétentes. A cela s'ajoute un nombre particulièrement élevé de personnes qui se sont portées volontaires très rapidement pour les essais cliniques (parfois plus de 40.000 personnes), ce qui a permis de développer des vaccins plus rapidement. [145]

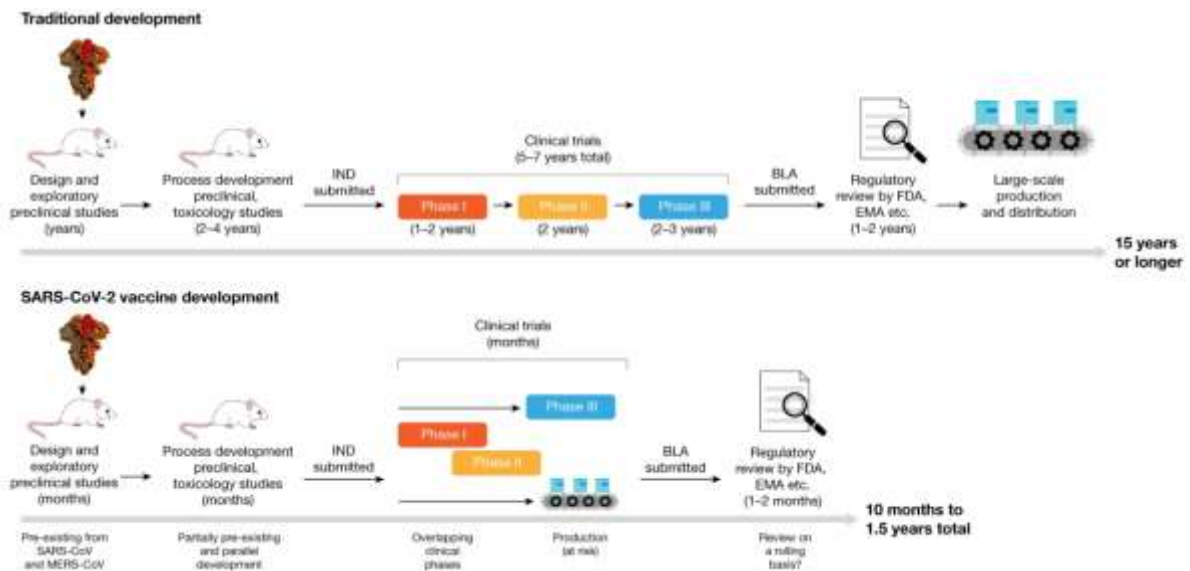


Figure 41-Développement du vaccin Sars-Cov-2 comparé au développement des vaccins traditionnels [145]

2 Suivi des autorisations d'utilisation des principaux vaccins contre le Sars-CoV-2

Actuellement 119 vaccins sont testés dans le cadre d'essais cliniques sur des humains, et 50 ont atteint les dernières étapes des tests. Dans le **tableau 18**, se trouvent les principaux vaccins utilisés dans le monde.

Tableau 18-Principaux vaccins utilisés dans le monde [158]

Promoteur	Mécanisme	Phase	Statut
 Pfizer-BioNTech	ARNm	3	Approuvé aux États-Unis, dans d'autres pays. Utilisation d'urgence dans de nombreux pays.
 Sinopharm	Inactivé	3	Approuvé en Chine, aux Émirats arabes unis, à Bahreïn. Utilisation d'urgence dans de nombreux pays.
 Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Approuvé au Brésil, en Inde. Utilisation d'urgence dans de nombreux pays.
 Sinovac	Inactivé	3	Approuvé en Chine. Utilisation d'urgence dans de nombreux pays.
 Moderna	ARNm	3	Approuvé aux États-Unis, au Canada et en Suisse. Utilisation d'urgence dans de nombreux pays.
 Novavax	Protéine	3	Approuvé au Canada, en Corée du Sud. Utilisation d'urgence dans plusieurs pays.
 Bharat Biotech	Inactivé	3	Approuvé en Inde. Utilisation d'urgence dans d'autres pays.
 Johnson et Johnson	Annonce 26	3	Approuvé au Canada. Utilisation d'urgence dans de nombreux pays.
 Baylor-Biologique E	Protéine	3	Utilisation d'urgence en Inde.
 Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Approuvé en Russie. Utilisation d'urgence dans de nombreux pays.

2.1 Vaccins à ARN messenger

2.1.1 Le vaccin Pfizer



Le vaccin de séquence d'ARNm BNT162b2 connu sous le nom commercial Comirnaty* (tozinameran), a été approuvé et autorisé pour une utilisation d'urgence dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis, dans l'Union européenne et au Maroc. [159]

En novembre 2020, Pfizer basé à New York, et la société allemande BioNTech sont entrés dans l'histoire en annonçant que leur vaccin contre le coronavirus avait un taux d'efficacité de plus de 90 %, dépassant de loin les attentes. [160]

Un peu plus d'un mois plus tard, le 11 décembre 2020, la FDA accorde au vaccin la première autorisation d'utilisation d'urgence jamais accordée par les États-Unis à un vaccin contre le coronavirus. En août 2021, la FDA lui accorde une approbation complète, pour les personnes de 16 ans et plus. Maintenant il dispose d'une autorisation d'urgence pour les enfants de cinq ans et plus. En septembre 2022, la FDA autorise une troisième dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus et la population à haut risque. L'autorisation a été élargie pour les adolescents de 12 à 15 ans en janvier 2022. De plus, Pfizer et BioNTech ont récemment demandé une autorisation pour la quatrième dose à la FDA. [161]

2.1.2 Le vaccin Moderna



Le vaccin connu d'ARNm-1273 ou Spikevax* (elasomeran), a été approuvé en Suisse et autorisé pour une utilisation d'urgence dans de nombreux pays notamment dans les États-Unis et l'Union européenne. En décembre 2020, la FDA lui accorde une autorisation d'utilisation d'urgence. Devenant ainsi le deuxième vaccin à être autorisé par la FDA, soit une semaine après Comirnaty. La FDA donne son approbation complète le 31 janvier 2022. [162]

2.2 Vaccins à base d'adénovirus

2.2.1 Le vaccin AstraZeneca



Cette séquence d'adénovirus AZD1222, Vaxzevria* est un vaccin recombinant à vecteur adénoviral ChAdOx1, tout comme Covishield* utilisé en Inde, Vaxzevria* a été approuvé au Brésil et autorisé pour une utilisation d'urgence dans des dizaines de pays. Conçu par l'Université d'Oxford et produit par l'industrie anglo-suédoise AstraZeneca, Vaxzevria* présente un avantage clé dans son mode de stockage. En effet, il doit seulement être réfrigéré plutôt que congelé. Toutefois le voyage de Vaxzevria* a été mouvementé, secoué par des inquiétudes très médiatisées concernant sa sécurité. Néanmoins, 2,5 milliards de doses de Vaxzevria ont été distribuées partout dans le monde au cours de l'année 2021. [163]

2.2.2 Le vaccin Gamaleya



Connu également sous le nom de Spoutnik V ou Gam-Covid-Vac, il s'agit d'une combinaison de deux adénovirus différents, Ad26 et Ad5. Le vaccin est créé à l'automne 2020 par l'Institut de recherche Gamaleya, qui fait partie du ministère russe de la Santé. Le 4 février 2022, Spoutnik V reçoit l'approbation complète du gouvernement russe. De plus, il est autorisé pour une utilisation d'urgence dans des dizaines d'autres pays. [164]

2.2.3 Le vaccin Johnson & Johnson



Cette séquence d'adénovirus Ad26.COVS.2, sous le nom de recherche JNJ-78436735 synthétisé par Johnson & Johnson est autorisé pour une utilisation d'urgence aux États-Unis, dans l'Union européenne, au Canada, au Maroc et dans de nombreux autres pays. En février 2021, la FDA délivre une autorisation d'utilisation d'urgence pour le vaccin de Johnson & Johnson, et devient ainsi le troisième vaccin contre le coronavirus Sars-CoV-2 disponible aux États-Unis. Cependant, l'industrie a été rapidement tourmentée par des problèmes de fabrication, des effets secondaires qui ont conduit le gouvernement des États-Unis de recommander que les deux vaccins à ARNm autorisés, soient préférés à ceux de Johnson & Johnson [165]. Le 5 mai 2022, la FDA a limité l'utilisation du vaccin Johnson aux personnes âgées de 18 ans et plus pour lesquelles d'autres vaccins Covid-19 autorisés ou approuvés ne sont pas accessibles ou cliniquement appropriés, suite à plusieurs cas de thrombocytopenie. [166]

2.3 Vaccin à base de protéines : Novavax



Avec le soutien massif des États-Unis, Novavax* ou encore connu sous le nom de NVX-CoV2373 a été développé en 2020. Mais les problèmes de fabrication ont considérablement ralenti son déploiement. Ce n'est qu'en novembre 2021 que le laboratoire a commencé à obtenir des autorisations d'urgence, notamment en Inde [167], en Afrique du Sud [168], au Royaume-Uni [169], dans l'Union européenne [170] et de l'Organisation mondiale de la santé [171]. Novavax* obtient enfin le 31 décembre 2022 l'autorisation d'utilisation d'urgence par la FDA. Le laboratoire prévoit désormais de distribuer 2 milliards de doses en 2022. [172]

2.4 Vaccins inactivés

2.4.1 Le vaccin Sinopharm



Connu aussi sous le nom de BBIBP-CorV, il est fabriqué par l'Institut des produits biologiques de Pékin et le groupe pharmaceutique chinois Sinopharm. Il demeure le principal vaccin utilisé en Chine, à Bahreïn et aux Émirats arabes unis, et a été autorisé pour une utilisation d'urgence dans plusieurs autres pays notamment au Maroc [173]. À l'été 2020, bien avant la fin de l'essai de phase 3, le gouvernement chinois donne l'approbation d'urgence à Sinopharm. L'essai de phase 3 débute aux Émirats arabes unis en juillet 2020, et au Maroc et au Pérou le mois suivant [174]. Le 14 septembre 2021 les Émirats arabes unis donnent à leur tour une approbation d'urgence pour le vaccin Sinopharm [175]. Moins de deux mois plus tard, les Émirats arabes unis donnent leur approbation complète au BBIBP-CorV. En janvier la Hongrie autorise le BBIBP-CorV, et devient ainsi le premier pays européen à utiliser un vaccin chinois. Le vaccin reçoit l'approbation pour une utilisation d'urgence chez les enfants et les

adolescents en Chine en juillet 2021. Un mois plus tard, la Chine approuve le vaccin pour une utilisation chez les personnes âgées de trois ans et plus. [173]

2.4.2 Le vaccin Sinovac



Le vaccin PiCoVacc connu aussi sous le nom de PiCoVacc .est devenu l'un des principaux vaccins chinois, avec un milliard de doses distribuées dans le monde en août 2021 [176]. L'Indonésie donne l'autorisation d'urgence au vaccin le 11 janvier 2022, la Turquie l'autorise le 13 janvier 2022 et le Brésil 17 janvier 2022. Après avoir examiné les résultats des essais cliniques, l'Organisation mondiale de la santé a donné une autorisation d'urgence au vaccin le 1er juin 2021. [177]

2.4.3 Le vaccin Bharat Biotech



Le vaccin est également connu sous le nom de Covaxin* ou de BBV152. Il s'agit du premier vaccin contre la Covid-19 développé en Inde à obtenir une autorisation d'utilisation d'urgence. L'Inde l'a approuvé en avril 2021 et l'Organisation mondiale de la santé le classe dans sa liste d'utilisation d'urgence depuis le 1er novembre 2021. [178]

Nota bene : Dans la suite de cette thèse, seront uniquement employés les termes communément utilisés par le public, pour nommer les vaccins contre le Sars-Cov-2, à savoir les noms des différentes industries pharmaceutiques qui les synthétisent. Certes par abus de langage, mais pour une lecture dénudée d'amalgame, seront retenus et abordés les noms de **Pfizer** et **Moderna** pour les vaccins à ARN messenger, les noms d'**AstraZeneca** et de **Johnson** pour les vaccins à base d'adénovirus et le nom de **Sinopharm** pour les vaccins inactivés.

3 Mécanismes d'action des principaux vaccins contre le Sars-CoV-2

3.1 *Vaccins à ARN messenger*

Comme le vaccin Moderna, le vaccin Pfizer utilise de l'ARN messenger (ARNm). En raison de leur fragilité, les molécules d'ARNm sont enveloppées dans des bulles huileuses constituées de nanoparticules lipidiques. De plus, elles se désagrègent rapidement à température ambiante. Subséquemment, Pfizer construit des conteneurs spéciaux avec de la neige carbonique, des capteurs thermiques et des traceurs GPS pour s'assurer que les vaccins peuvent être transportés –à 70 °C, pour rester viables [179] quant au vaccin Moderna peut être conservés au congélateur entre -50 °C et -15 °C [180]. Après l'injection, les particules de vaccin fusionnent avec les cellules, libérant de l'ARNm. S'ensuit leur décodage, puis la synthèse des protéines de pointe (Spike) par les ribosomes. [181]

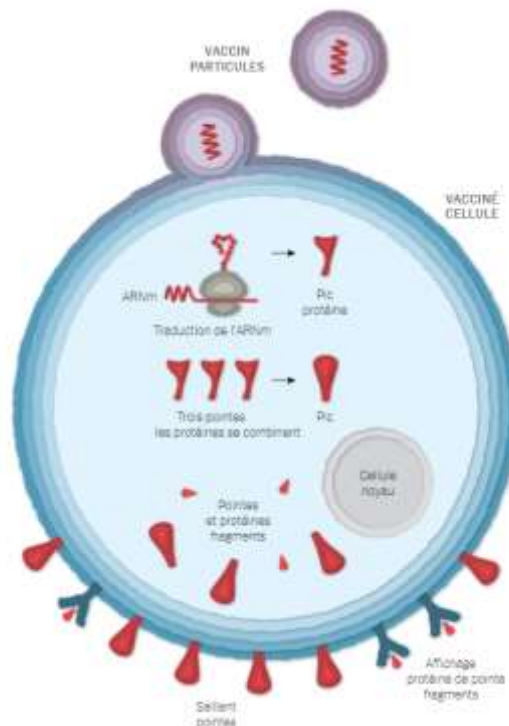


Figure 42-Pénétration de la particule du vaccin dans la cellule. [181]

La présence des protéines S à la surface des cellules présentatrices d'antigène ou CPA (Antigen-Presenting Cell) stimule notre système immunitaire, qui s'active en produisant des anticorps. [181]

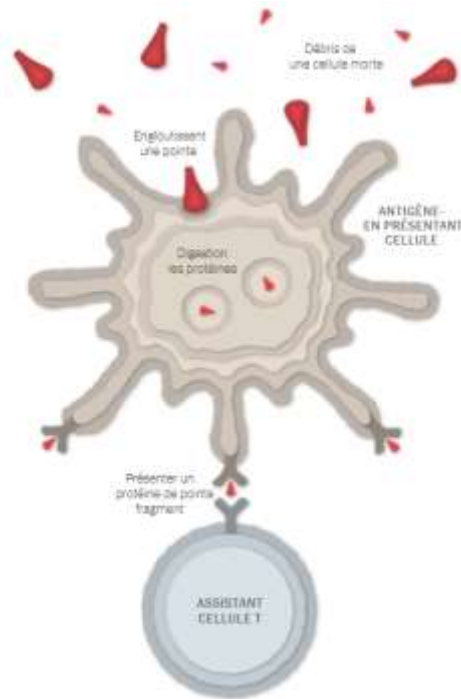


Figure 43-Absorption des protéines S par les cellules présentation d'antigène. [181]

Au contact des protéines de pointe, les lymphocytes B sont activés. Cette activation se traduit par une augmentation de leur prolifération, et l'augmentation de la synthèse des anticorps ciblant la protéine de pointe. [179]

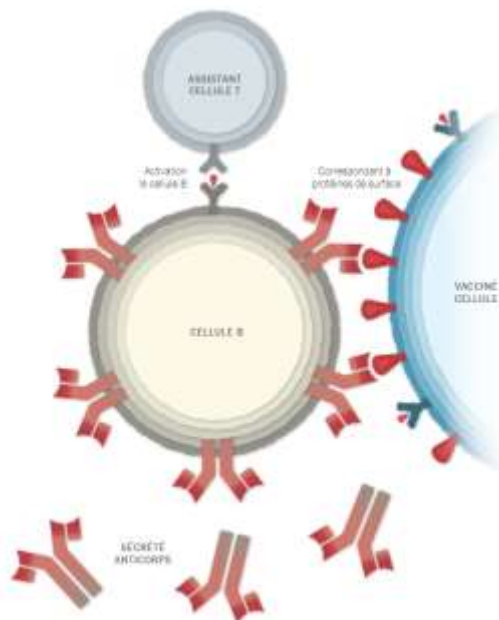


Figure 44-Activation des lymphocytes B. [181]

Les anticorps visent les protéines de pointe pour neutraliser les Sars-Cov-2, et prévenir l'infection en empêchant les Spike de se fixer à d'autres cellules. [182]

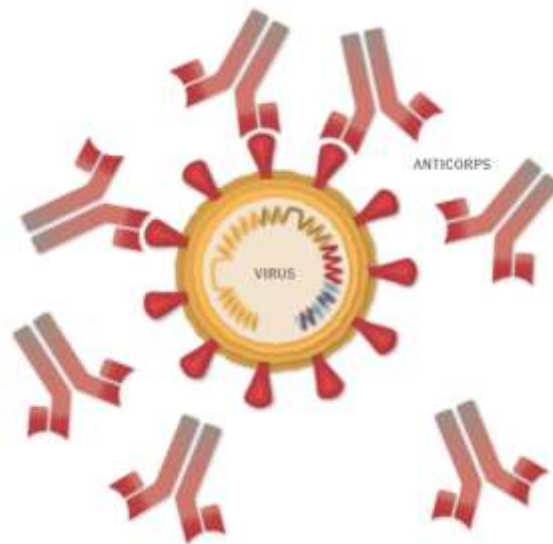


Figure 45-Fixation des anticorps sur les protéines Spike du virus. . [181]

Les cellules présentatrices d'antigène peuvent également activer les Lymphocytes T Killer pour rechercher et détruire toutes les cellules infectées par le coronavirus qui affichent les fragments de protéine de pointe à leur surface. [182]

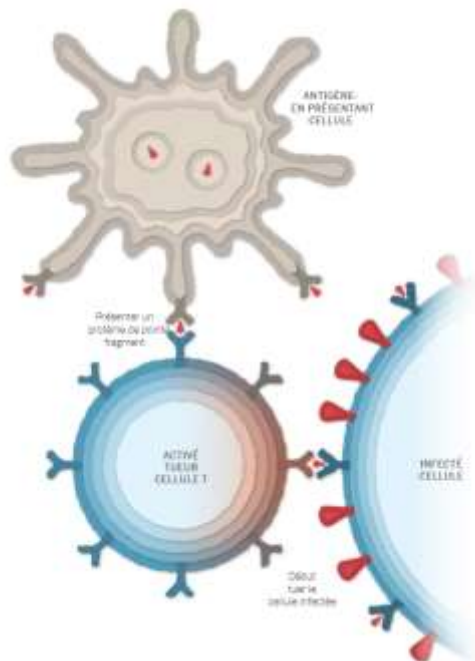


Figure 46-Activation des lymphocytes T. [181]

Les vaccins Pfizer et Moderna nécessitent deux injections, respectivement à 21 et à 28 jours d'intervalle, pour assister suffisamment le système immunitaire pour combattre le coronavirus. Cependant, dans les mois suivant la vaccination le nombre d'anticorps et de lymphocytes T killer chute. Donc une troisième dose de rappel (booster) s'impose pour les

deux vaccins. Le vaccin Pfizer doit être décongelé avant l'injection et dilué avec une solution saline. Après dilution, le flacon doit être utilisé dans les six heures [183]. Les flacons du vaccin Moderna doivent être réchauffés à température ambiante avant l'injection. Aucune dilution avec une solution saline n'est nécessaire pour Moderna. [180]

3.2 Vaccins à base d'adénovirus

A la différence des vaccins Pfizer et Moderna, qui utilisent de l'ARN messenger simple brin, les vaccins AstraZeneca, Johnson & Johnson et Spoutnik V utilisent de l'ADN double brin. Ces derniers sont beaucoup plus robustes que les vaccins à ARNm. L'ADN n'est pas aussi fragile que l'ARN, et l'enveloppe protéique résistante de l'adénovirus aide à protéger le matériel génétique à l'intérieur. En conséquence, les vaccins AstraZeneca et Johnson & Johnson peuvent se conserver au moins six mois lorsqu'ils sont réfrigérés à 2–8 °C. [181]

L'équipe d'AstraZeneca a utilisé une version modifiée d'un adénovirus de chimpanzé, connu sous le nom de ChAdOx1 [163]. L'équipe de Johnson & Johnson a utilisé l'adénovirus 26 et l'a modifié en lui ajoutant le gène de la protéine Spike. [184]. Quant à l'équipe de Spoutnik V, ils ont ajouté le gène de la protéine Spike du coronavirus à deux types d'adénovirus, l'un appelé Ad26 et l'autre appelé Ad5. [185].

Une fois le vaccin injecté dans le bras d'une personne, les adénovirus pénètrent dans les cellules. [182]

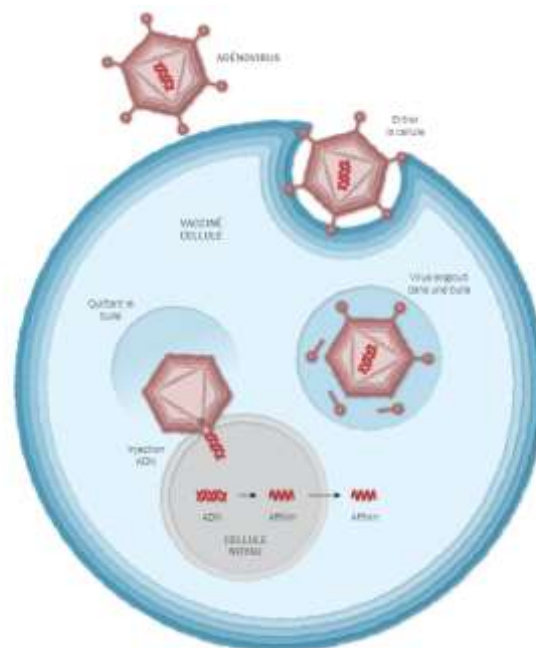


Figure 47-Pénétration des adénovirus dans la cellule. . [181]

L'adénovirus est conçu pour ne pas pouvoir se copier, mais le gène de la protéine de pointe du coronavirus peut être lu par la cellule grâce à l'ARNm. Après leur décodage, les ribosomes commencent à assembler les protéines Spike. [182]

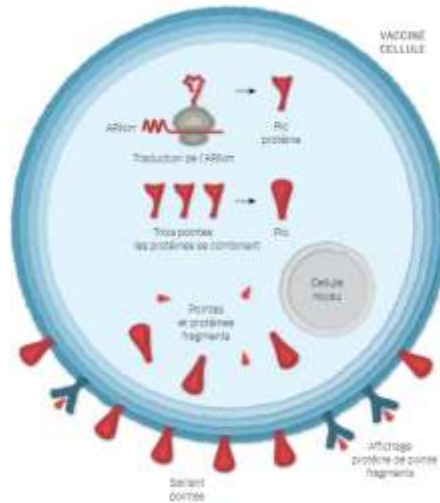


Figure 48-Assemblage des protéines Spike. . [181]

Les autres étapes ressemblent à celles des vaccins à ARNm.

3.3 Vaccin à base de protéines

Le vaccin Novavax agit en apprenant au système immunitaire à synthétiser des anticorps contre la protéine de pointe. L'équipe Novavax a inséré le gène de la protéine Spike dans un autre virus, le baculovirus, pour infecter des cellules des papillons nocturnes. Les cellules infectées synthétisent des protéines de pointe. [169]

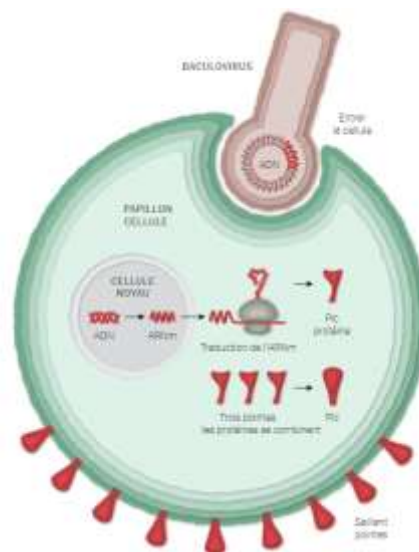


Figure 49-Production de protéines Spike par la cellule d'un papillon. [181]

S'ensuit alors l'assemblage des protéines de pointe des cellules du papillon de nuit afin de les assembler en nanoparticules. Bien que les nanoparticules imitent la structure moléculaire du coronavirus, elles ne provoquent pas la Covid-19.

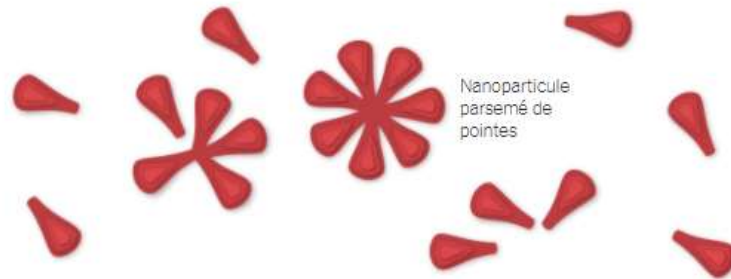


Figure 50-Assemblage des nanoparticules. [181]

Chaque injection comprend de nombreuses nanoparticules de pointe, ainsi qu'un composé extrait de l'écorce de savon. Le composé attire les cellules immunitaires au site de l'injection et les fait réagir plus fortement aux nanoparticules. Les cellules présentatrices d'antigène phagocytent les nanoparticules de vaccin, pour présenter certains de leurs fragments à leurs surfaces cellulaires. La suite du mécanisme ressemble aux vaccins précédemment décrits. [145]

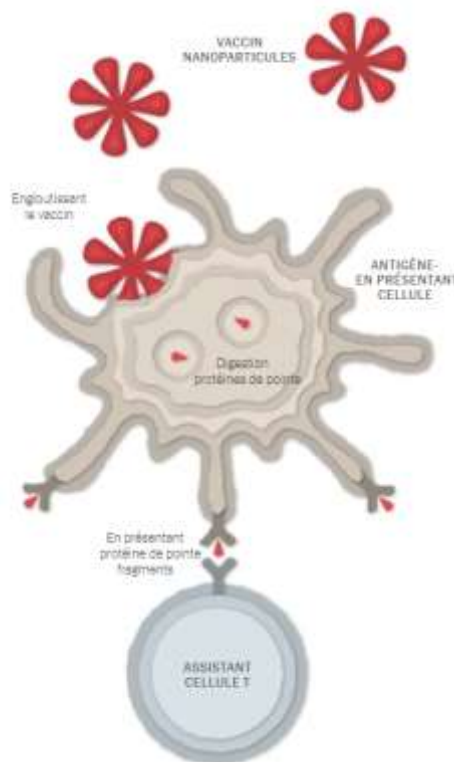


Figure 51-Des nanoparticules phagocytées par les cellules présentation d'antigène. . [181]

3.4 Vaccins inactivés

Pour créer Sinopharm, les chercheurs de l'Institut de Pékin ont choisi une des trois variantes du coronavirus obtenu auprès des patients dans des hôpitaux chinois. Cette variante est capable de se multiplier rapidement dans des cellules rénales de singe cultivées dans des réservoirs de bioréacteurs. Une fois que les chercheurs produisent d'importants stocks de coronavirus, ils les aspergent de bêta-propiolactone, un produit chimique le pour désactiver les coronavirus. Ainsi, les coronavirus inactivés ne peuvent plus se répliquer. Mais leurs protéines, y compris protéine Spike restent intactes. Ensuite, ils sont mélangés avec une infime quantité d'adjuvant à base d'aluminium. Une fois à l'intérieur du corps, certains virus inactivés sont englobés par les cellules présentatrice d'antigène. Et la suite ressemble également au mécanisme des autres vaccins. [173]

II. Vaccinovigilance

Pour mieux analyser les évènements indésirables post-vaccinaux, d'une part, seront **définis** quelques mots clés à la compréhension de la vaccinovigilance. D'autre part, seront décrites **les méthodes d'évaluation du lien de causalité** ainsi que les différentes **mesures de suivi** de ces effets, en citant ceux qui sont les plus **couramment** observés en post vaccination tout en mettant l'accent sur **les plus graves d'entre eux**.

1 Définitions et classifications

1.1 *Vaccinovigilance*

Selon l'OMS « La vaccinovigilance est la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension, la prévention et la communication des événements indésirables post vaccinaux et tous les autres problèmes liés à l'immunisation » On ne parle pas d'effet indésirable, mais plutôt d'évènement indésirable car ce premier terme implique une relation de cause à effet indubitable. [186]

1.2 Manifestations Post-vaccinales Indésirables (MAPI)

L'OMS définit comme Manifestations Post-vaccinales Indésirables (MAPI) ou Evénements Indésirables Post Vaccinaux (EIPV), toute manifestation indésirable suite à la vaccination, n'ayant pas nécessairement de lien causal avec l'utilisation du vaccin. Cinq groupes sont ainsi définis [187] :

- Réaction liée au produit vaccinal, causée par un vaccin en raison d'une ou de plusieurs propriétés inhérentes au produit vaccinal (par exemple, douleur au site de vaccination, fièvre et anaphylaxie).
- Réaction liée à un problème de qualité du vaccin, en raison d'un ou de plusieurs défauts de la qualité du produit vaccinal, y compris son dispositif d'administration tel que l'a fourni le fabricant.
- Réaction liée à une erreur de vaccination, causé par un usage inapproprié et qui est donc évitable par nature. (Exemple : L'administration inappropriée de vaccins vivants contre la rougeole à des personnes immunodéprimées, entraînant une encéphalite causée par la rougeole ou une pneumonie.)
- Réaction liée à l'anxiété à l'égard de la vaccination, découlant de l'anxiété ayant trait à l'immunisation (par exemple, syncope ou hyperventilation).
- Coïncidence, causée par autre chose que le vaccin mais qui présente un lien temporel avec l'immunisation

Un MAPI est classé grave, selon l'OMS s'il entraîne :

- Un décès
- Une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Une mise en jeu du pronostic vital
- Des séquelles ou incapacités
- Une anomalie congénitale
- Une intervention médicale pour éviter une déficience ou un trouble permanent voire un décès

1.3 Événement Indésirable à Intérêt Spécial (EISI)

L'OMS pré-identifie et prédéfinie quelques événements médicaux, les événements indésirables à intérêt spécial (EISI), afin de les surveiller étroitement, et les confirmer par la suite par d'autres études spécifiques. Ils ont le potentiel d'avoir un lien de causalité avec le vaccin. Ils sont soit liés à un lien prouvé ou théorique avec l'immunisation en général (**tableau 19**), soit liés à la maladie Covid-19 (**tableau 20**). [188]

Tableau 19-EISI en lien avec l'immunisation en général [188]

EISI liés à un lien prouvé ou théorique avec l'immunisation en général
Anaphylaxie
Thrombocytopénie
Crises convulsives généralisées
Encéphalomyélite aiguë disséminée
Syndrome de Guillain Barré

Tableau 20-EISI liés à la maladie Covid-19 [188]

EISI liés à la maladie Covid-19
Syndrome de détresse respiratoire aigue
Syndrome inflammatoire multi-systémique (enfants et adultes)
Atteinte cardio vasculaire aigue (myocardite, péricardite, micro angiopathie, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie de stress, coronaropathie, arythmie, myocardite)
Troubles de la coagulation (troubles thrombotiques ou hémorragiques)
Anosmie, agueusie
Lésions de type engelure
Erythème multiforme
Vascularite cutanée à un seul organe
Insuffisance rénale aigue
Insuffisance hépatique aigue
Pancréatite aigue
Rhabdomyolyse
Thyroidite subaiguë

2 Méthodes d'évaluation du lien de causalité

L'évaluation du lien de causalité comprend quatre étapes [189].

2.1 *Étape 1. Éligibilité*

Pour décider si le cas de MAPI répond aux critères minima d'évaluation du lien de causalité tels que présentés dans la **figure 52**.

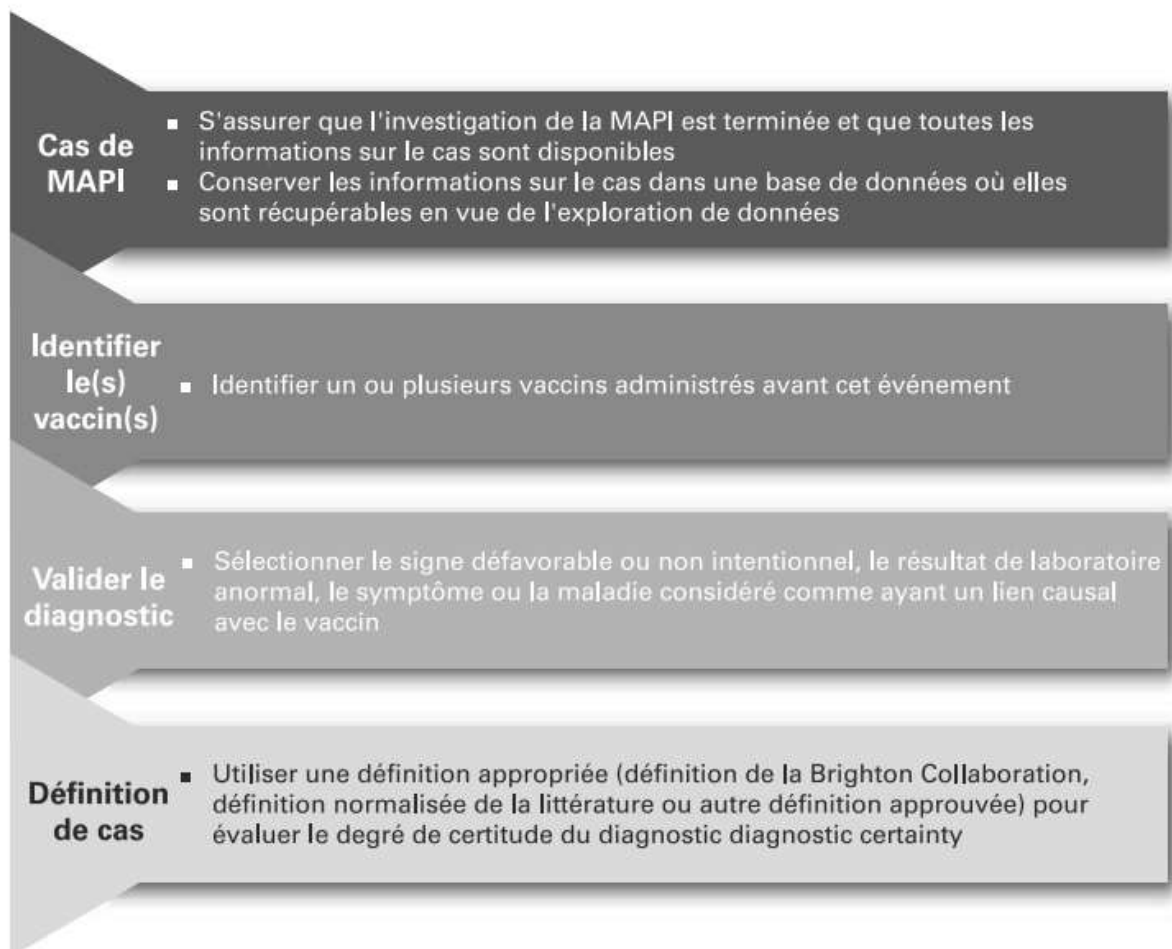


Figure 52-Évaluation du lien de causalité : éligibilité [190]

2.2 *Étape 2. Liste de contrôle*

Pour examiner les causes possibles de la MAPI, une analyse des informations disponibles et pertinentes est réalisée systématiquement (**tableau 21**).

Tableau 21-Liste de contrôle de l'évaluation du lien de causalité [191]

<p>I. Existe-t-il une preuve forte en faveur d'autres causes ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Un examen clinique ou des tests de laboratoire réalisés sur le patient confirment-ils une autre cause ?
<p>II. Existe-t-il un lien causal connu avec le vaccin ou la vaccination ?</p> <p>Produit(s) vaccinal(aux)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Existe-t-il une preuve dans la littérature indiquant que le(s) vaccin(s) peuvent être la cause de l'événement notifié même s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ? ■ Un test spécifique a-t-il démontré le rôle causal du vaccin ou d'un quelconque de ses composants ? <p>Erreur de vaccination</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Y avait-il une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations en rapport avec l'utilisation du vaccin ? ■ Le vaccin (ou un quelconque de ses composants) a-t-il été administré non stérilement ? ■ Le vaccin présentait-il un état anormal au moment de l'administration ? ■ Le vaccinateur a-t-il commis une erreur dans la constitution/préparation du vaccin ? ■ Y a-t-il eu une erreur de manipulation du vaccin ? ■ Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte ? <p>Anxiété due à la vaccination</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'événement peut-il avoir été provoqué par l'anxiété due à la vaccination ?
<p>II (Moment) Dans le cas d'une réponse affirmative à l'une quelconque des questions en II :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'événement s'est-il produit durant la période de risque accru, après administration du vaccin ?
<p>III. Existe-t-il une preuve forte à l'encontre du lien causal ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Existe-t-il une preuve forte à l'encontre du lien causal ?
<p>IV. Autres facteurs qualifiants pour le classement</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'événement pourrait-il s'être produit indépendamment de la vaccination (taux de référence) ? ■ L'événement pourrait-il être une manifestation d'une autre pathologie ? ■ Un événement comparable a-t-il eu lieu après administration d'une dose antérieure d'un vaccin similaire ? ■ Y a-t-il eu exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine avant l'événement ? ■ Existait-il une maladie aiguë avant l'événement ? ■ L'événement s'est-il produit dans le passé indépendamment de la vaccination ? ■ Le patient prenait-il un médicament quelconque avant la vaccination ? ■ Y a-t-il des arguments biologiques plausibles indiquant que le vaccin puisse être la cause de l'événement ?

2.3 Étape 3. Algorithme

Pour orienter vers la causalité en utilisant les informations réunies dans la liste de contrôle.

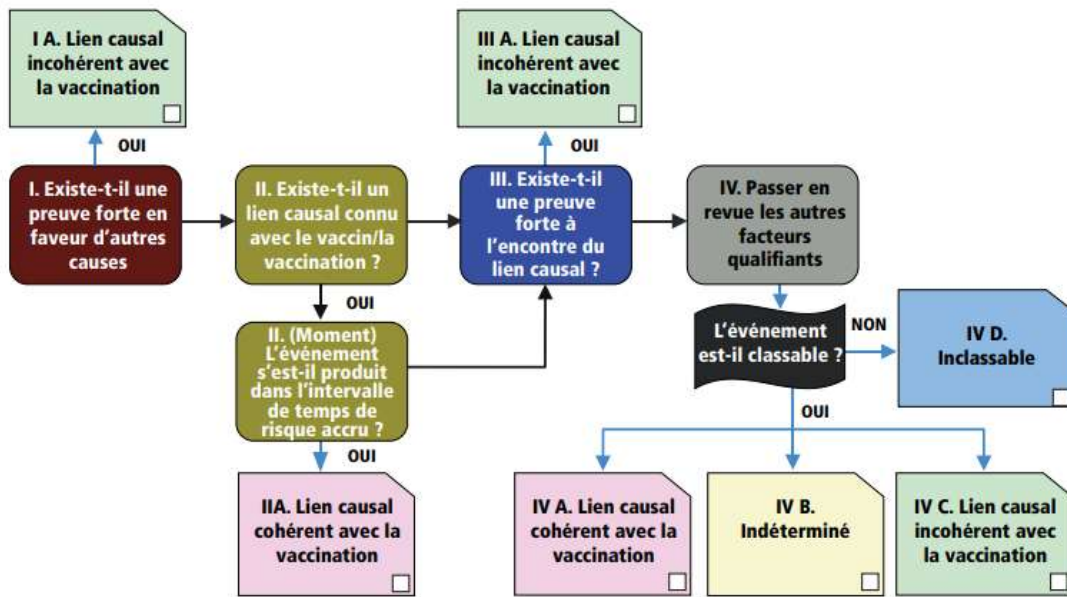
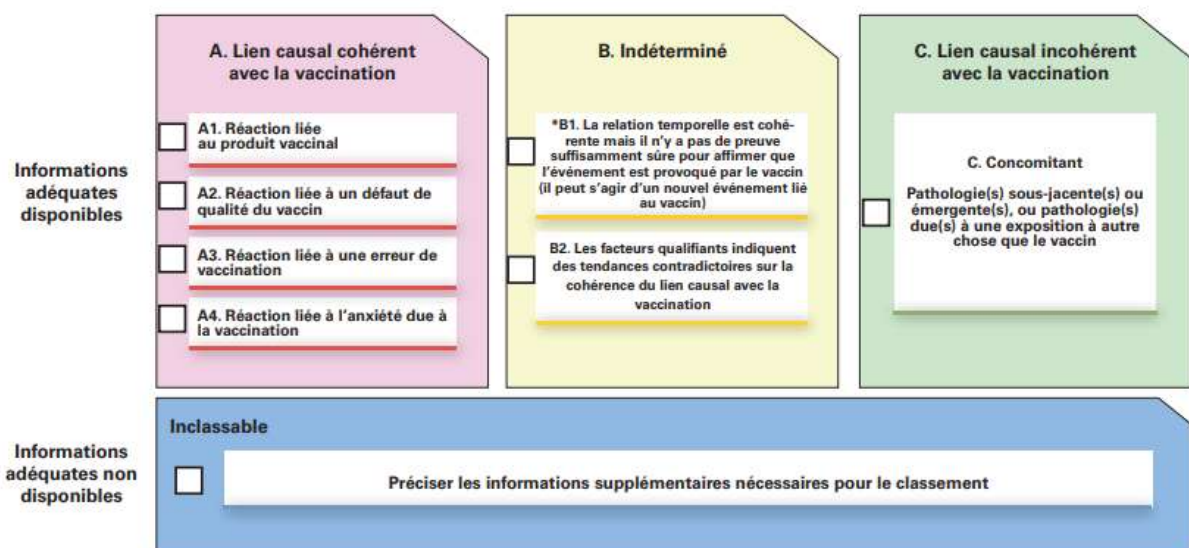


Figure 53- Algorithme d'évaluation du lien de causalité [190].

2.4 Étape 4. Classement

Pour caractériser le lien de la MAPI avec la vaccination sur la base de l'orientation déterminée par l'algorithme. Après utilisation de l'algorithme, un cas peut être classé comme suit (figure 54).



*B1 : Signal potentiel qui pourrait être pris en compte pour une investigation

Figure 54- Classement des cas de MAPI [189].

3 Mesures de suivi

Selon le type de MAPI, les mesures de suivi à prendre vont différer comme mentionné dans le **tableau 22**.

Tableau 22-Mesures à prendre à l'issu de l'investigation [190]

Type de MAPI	Mesure de suivi
Réaction liée au vaccin	<p>Si le taux de réaction est plus élevé qu'attendu pour un vaccin ou un lot spécifique, il faut s'efforcer d'obtenir des informations auprès du fabricant et consulter le bureau régional de l'OMS, afin d'envisager :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ de retirer ce lot ;▪ de mener une investigation avec le fabricant ;▪ de se procurer un vaccin auprès d'un fabricant différent.
Réaction liée à une erreur de vaccination	<p>Éliminer la cause de l'erreur, par exemple, en prenant une ou plusieurs des mesures suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ modifier la logistique de la distribution du vaccin ;▪ modifier les procédures au niveau de l'établissement de santé ;▪ former les agents de santé ;▪ intensifier la supervision. <p>Quelle que soit la mesure prise, il importe de faire une vérification à une date ultérieure pour s'assurer que les manifestations dues à une erreur de vaccination ont été éliminées.</p>
Événement concomitant	<p>Le principal objectif est de démontrer qu'il n'existe aucune preuve de liaison entre la MAPI et une réaction liée au vaccin ou à une erreur de vaccination et que l'explication la plus vraisemblable est une association temporelle entre l'événement et le vaccin/la vaccination. La communication peut être difficile lorsque l'opinion est persuadée que l'événement résulte de la vaccination.</p> <p>Parfois, il peut être utile de faire intervenir d'autres experts afin de vérifier que l'événement est véritablement dû à une coïncidence. Il existe un risque très important que des événements concomitants nuisent à un programme de vaccination suite à une erreur d'attribution.</p>

4 Effets indésirables post vaccinaux à l'échelle internationale

4.1 *Effets indésirables courants*

Aujourd'hui 58,3 % de la population mondiale est complètement vaccinée contre la Covid-19, soit un total de 11,3 milliards de doses administrées [192]. Certaines personnes ont des effets secondaires dits courants du vaccin, ce sont des signes de réactogénicité qui sont liés soit à la piqûre d'injection (**figure 55**) soit à la réaction immunitaire post-vaccinale (**figure 56**). Ces effets secondaires peuvent affecter leur capacité à faire des activités quotidiennes, mais disparaissent généralement en quelques jours.



- Douleur
- Rougeur
- Enflure

Figure 55-Principaux effets indésirables liés à la piqûre d'injection du vaccin



- Fatigue
- Mal de tête
- Douleurs musculaires
- Frissons
- Fièvre
- Nausée

Figure 56-Principaux effets indésirables courants

Il est conseillé de demander avis au médecin traitant ou à un pharmacien avant toute prise d'antalgique, d'anti-inflammatoire ou d'antihistaminiques pour soulager toute douleur et tout inconfort ressentis après la vaccination.

4.2 Effets indésirables graves

Toutefois, dans de rares cas, les personnes vaccinées ont connu des événements de santé graves après la vaccination contre la COVID-19. À ce jour, les systèmes mis en place pour surveiller l'innocuité des vaccins anti-Covid-19 ont révélé cinq types d'événements indésirables graves, qui sont :

4.2.1 L'anaphylaxie

L'anaphylaxie est un type grave de réaction d'hypersensibilité systémique, potentiellement mortelle, survenant 5 à 20 minutes suite à l'exposition à un allergène. [193].

Les symptômes sont essentiellement respiratoires avec des atteintes laryngées et bronchiques.

En attendant la prise en charge du choc anaphylactique par le service de réanimation, le traitement immédiat inclut de l'adrénaline injectable dans le tiers moyen de la cuisse, au

niveau de la face antérolatérale (0,01 mg/kg en ne dépassant pas 0,5 mg d'adrénaline). De plus l'adaptation de la position du patient doit se faire selon son état [194] :

- Si dyspnée prépondérante : position demi-assise
- Si malaise mais conscient : décubitus dorsal avec jambes surélevées
- Si trouble de conscience : position latérale de sécurité.

4.2.2 La thrombose avec syndrome de thrombocytopénie (TTS)

La TTS repose sur la présence d'une thrombose combinée à une thrombocytopénie d'apparition récente, son diagnostic clinique est résumé sur la **figure 57**. Elle comprend trois critères obligatoires (A, B et C), C définissant le niveau de certitude basé sur la combinaison de critères majeurs et mineurs présentés dans le **tableau 23**. [195]

A- Vaccination contre la Covid-19 dans le mois dernier.

B- Pas d'exposition à l'héparine au cours des cents jours précédents.

C- Association d'une thrombose et d'une thrombocytopénie.

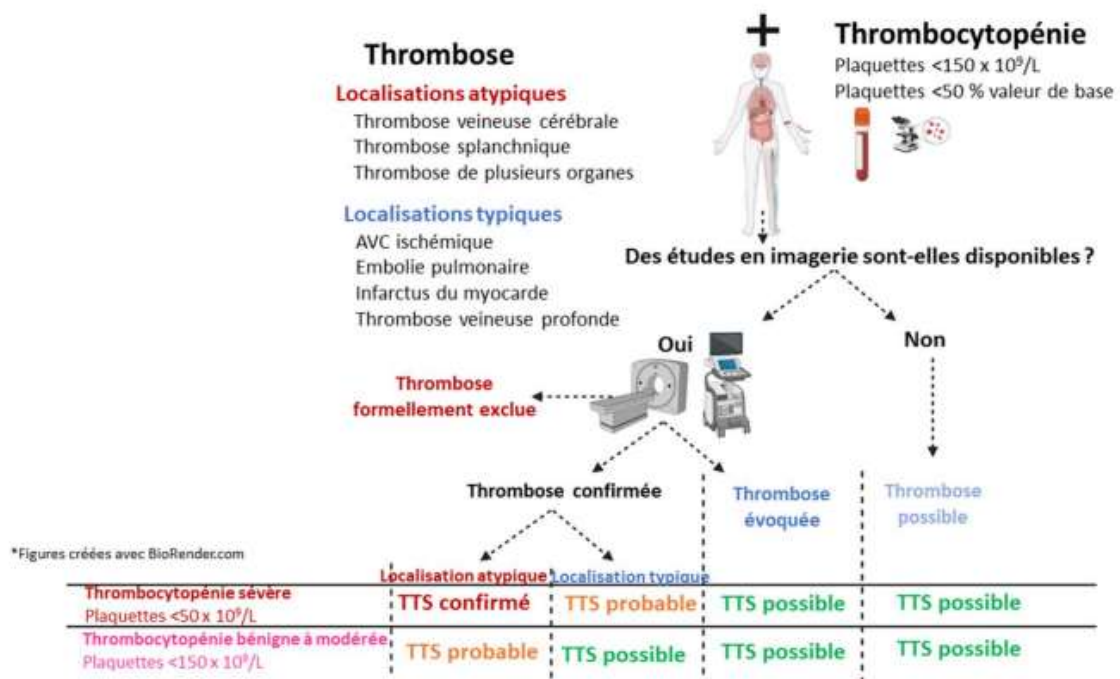


Figure 57-Algorithmme du diagnostic clinique de la TTS [196].

Tableau 23-Critères majeurs et mineurs définis pour la TTC [196] :

Classification	Critères majeurs	Critères mineurs
Thrombose	<p>Diagnostic CONFIRMÉ de thrombose posé sur les signes observés en imagerie, chirurgie et anatomopathologie, compatibles avec une thrombose/thromboembolie de localisation atypique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • veines cérébrales OU • veines splanchniques OU • multisite (plusieurs organes touchés) 	<p>Diagnostic CONFIRMÉ de thrombose posé sur les signes observés en imagerie, chirurgie et anatomopathologie, compatibles avec une thrombose/thromboembolie de localisation typique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • artères/veines pulmonaires OU • veines des membres OU • artères coronaires OU • artères cérébrales OU • autres artères/veines <p>OU</p> <p>Thrombose ÉVOQUÉE devant des résultats d'imagerie ou de laboratoire venant l'étayer, évocateurs, mais sans caractère définitif, d'une thrombose/thromboembolie à n'importe quel endroit</p> <p>OU</p> <p>Thrombose ÉVOQUÉE devant des syndromes cliniques spécifiques compatibles avec un événement thrombotique ou thromboembolique à n'importe quel endroit</p>
Thrombocytopénie	<p>Numération plaquettaire : <50 x 10⁹/L ET Frottis sanguin périphérique de confirmation montrant une diminution des plaquettes ET Aucun signe d'agglutination des plaquettes</p>	<p>Numération plaquettaire : >50 x 10⁹/L - <150 x 10⁹/L</p> <p>OU</p> <p>Diminution >50 % par rapport à la numération plaquettaire de base</p>
Biologie (sauf pour thrombocytopénie)	<p>Test positif pour la présence d'anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (par ELISA) ou test fonctionnel des plaquettes (à savoir, test de libération de sérotonine)</p>	<p>D-dimères >4000 µg/L en unités équivalent fibrinogène (UEF)</p>

4.2.3 La myocardite et péricardite

La myocardite est définie comme étant une inflammation du muscle cardiaque et la péricardite, comme étant une inflammation de la membrane enveloppant le cœur [197]. De nombreuses études publiées sur la myocardite consécutive à l'administration du vaccin à ARN messager contre la Covid-19 (Pfizer et Moderna) ont montré que ces cas se manifestent généralement par des douleurs à la poitrine, de la fièvre et de l'essoufflement majoritairement chez les adolescents et les jeunes adultes de sexe masculin, souvent dans les deux à sept jours qui suivent leur deuxième dose. [198]

4.2.4 Le Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Le SGB est une maladie inflammatoire rare, il s'agit souvent d'une polyradiculonévrite aiguë avec démyélinisation segmentaire, provoquant une faiblesse musculaire et parfois une paralysie. Cet effet indésirable peut apparaître après l'administration du vaccin AstraZeneca. [199]

4.2.5 Les décès

La FDA exige que les prestataires de soins de santé signalent tout décès après la vaccination contre la COVID-19 au Système de déclaration des effets indésirables des vaccins (VAERS), même s'il n'est pas clair que le vaccin en est la cause. [200]

4.3 Principaux effets indésirables du vaccin Pfizer

Se référer au **tableau 24** pour les principaux effets indésirables listés dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du vaccin Pfizer, avec leur fréquence. La myocardite et péricardite ont été récemment ajoutées à la liste comme effets indésirables très rares.

Tableau 24-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Pfizer [194]

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

4.4 Principaux effets indésirables du vaccin AstraZeneca

Se référer au **tableau 25** pour la liste des principaux effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin AstraZeneca, tels décrits dans son RCP. Le syndrome thrombotique thrombocytopénie a été récemment ajouté au RCP, comme effet indésirable très rare.

Tableau 25-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin AstraZeneca [201]

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents (≥ 1/10)	Réaction locale : réaction au site d'injection (sensibilité, douleur, chaleur, prurit, ecchymoses au site d'injection)
	Réactions systémiques : <ul style="list-style-type: none"> - céphalées - nausées - myalgies - arthralgies - fatigue - malaise - état fébrile - frissons
Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Réaction locale : réaction au site d'injection (gonflement, érythème)
	Réaction systémique : <ul style="list-style-type: none"> - vomissements - diarrhées - fièvre - thrombocytopénie - maladie pseudo grippale - asthénie - douleurs dans les extrémités
Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	- Douleurs abdominales
	- Lymphadénopathie - Diminution de l'appétit - Etourdissements - Somnolence - Hyperhidrose - Prurit - Eruption cutanée - Spasmes musculaires
Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	- Paralysie faciale
Très rares (≤ 1/10 000)	- Réaction systémique : syndrome thrombotique thrombocytopénique*
	*Des cas sévères et très rares ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agit de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles. - Syndrome de Guillain-Barré
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	- Anaphylaxie
	- Thrombocytopénie immunitaire - Thromboses des veines et des sinus cérébrovasculaires - Myélite transverse - Hypersensibilité - Fuites capillaires - Angio-oedème

4.5 Principaux effets indésirables du vaccin Moderna

Se référer au **tableau 26** pour les principaux effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Moderna.

Tableau 26-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Moderna [202]

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
<p>Très fréquents (≥1/10)</p> <p>Généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissant en quelques jours après la vaccination</p> <p><i>A noter qu'à l'exception des lymphadénopathies, la fréquence des réactions systémiques très fréquemment rapportées est plus importante lors de l'administration de la 2^e dose par rapport à la 1^{re} dose.</i></p>	<p>Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)</p> <p>Réactions systémiques : - fatigue - céphalées - lymphadénopathie - nausées / vomissements - myalgies - frissons - arthralgies - fièvre</p>
<p>Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)</p> <p>D'intensité légère à modérée, survenus quelques jours après la vaccination</p>	<p>Réaction locale : - éruption cutanée - erythème au site d'injection - urticaire au site d'injection - rash au site d'injection - réaction retardée au site d'injection</p> <p>Réaction systémique : - diarrhée</p>
<p>Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)</p> <p>Survenus quelques jours après la vaccination</p>	<p>- Prurit au site d'injection - Vertiges</p>
<p>Réactions rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)</p>	<p>- Trois cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) sur 15 185 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivis la vaccination (de 22 à 32 jours après la 2^e dose). - Gonflement du visage. Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée respectivement 1 et 2 jours après la vaccination. - Hypoesthésie</p>
<p>Réactions très rares (< 1/10000)</p>	<p>- Myocardite - Péricardite</p>
<p>Autres effets indésirables rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p>	<p>- Hypersensibilité - Anaphylaxie - Erythèmes polymorphes</p>

4.6 Principaux effets indésirables du vaccin Johnson

Se référer au **tableau 27** pour les principaux effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Johnson.

Tableau 27-Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Johnson [203]

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

5 Suivi des effets indésirables post-vaccinaux signalés

Ce suivi non exhaustif concernera, quatre pays : les **États-Unis**, la **France**, le **Royaume-Uni** et le **Maroc**.

5.1 *Aux États-Unis*

Plus de 559 millions de doses de vaccin contre la Covid-19 ont été administrées aux États-Unis jusqu'au 28 mars 2022. Le CDC (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies) fournit des mises à jour en temps opportun sur les événements indésirables graves.

5.1.1 L'anaphylaxie

L'anaphylaxie après la vaccination contre la COVID-19 est rare et s'est produite chez environ 5 personnes pour un million de vaccinées aux États-Unis. [183]

5.1.2 La thrombose avec syndrome de thrombocytopénie (TTS)

Au 24 mars 2022, plus de 18,5 millions de doses du vaccin Johnson contre la COVID-19 avaient été administrées aux États-Unis. Le CDC et la FDA ont identifié 60 rapports confirmés de personnes ayant reçu le vaccin Johnson contre la COVID-19 et développés par la suite une TTS [183].

En outre, le CDC a également identifié neuf décès directement attribués au TTS à la suite de la vaccination Johnson contre la Covid-19. Les femmes âgées de 30 à 49 ans, en particulier, doivent être conscientes de ce risque accru de cet événement indésirable, et opter plus pour les vaccins à ARNm [196]. En effet, À ce jour, seulement quatre cas ont été confirmés de TTS à la suite de la vaccination avec l'ARNm contre la COVID-19 (3 après Moderna, un après Pfizer) après plus de 540 millions de doses de vaccins à ARNm contre la COVID-19 administrés aux États-Unis [183].

Le 5 mai 2022, après une enquête soigneusement mise à jour sur les cas signalés, la FDA a déterminé que le risque de thrombose avec syndrome de thrombocytopénie (TTS), après l'administration du vaccin Johnson, justifie la limitation de son utilisation [204].

5.1.3 Le syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Près de 18,5 millions de doses de vaccin Johnson contre la COVID-19 ont été administrées, et environ 310 rapports préliminaires de SGB ont été identifiés dans le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) au 24 mars 2022. Ces cas ont été largement rapportés environ 2 semaines après la vaccination et principalement chez les hommes, dont beaucoup sont âgés de 50 ans et plus. Dans la base des données, le taux de SGB dans les 21 premiers jours suivant la vaccination contre la COVID-19 par Johnson s'est avéré 21 fois plus élevé qu'après vaccination par Pfizer ou Moderna. [195]

5.1.4 La myocardite et la péricardite

Jusqu'au 24 mars 2022, le VAERS avait reçu 2 323 rapports préliminaires de myocardite ou de péricardite chez des personnes âgées de 30 ans et moins qui avaient reçu des vaccins contre la COVID-19. La plupart de ces cas ont été signalés après la vaccination contre la COVID-19 par vaccins à ARNm (Pfizer ou Moderna), en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes, plus souvent après la deuxième dose et apparaissant habituellement dans la semaine suivant la vaccination. [205]

5.1.5 Le décès

Jusqu'au 28 mars 2022, le VAERS a reçu 13 637 rapports préliminaires de décès (0,0024 %) chez les personnes ayant reçu un vaccin contre la COVID-19. Les cliniciens du CDC et de la FDA examinent les rapports de décès au VAERS, y compris les certificats de décès, l'autopsie et les dossiers médicaux pour vérifier les liens de causalité. [206]

5.2 *En France*

5.2.1 Données générales

Dans le cadre de la campagne de vaccination contre la Covid-19, l'ensemble des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) en France se sont mobilisés pour une surveillance renforcée des effets indésirables post-vaccinaux, afin de pouvoir prendre des mesures de réduction du risque, les plus brefs délais. Jusqu'au 10 Mars 2022, plus de 141 637 300 injections ont été réalisées, réparties comme suit [207] :

- Plus de 109 210 500 injections avec Pfizer

- Plus de 23 482 000 injections avec Moderna
- Plus de 7 857 200 injections avec AstraZeneca
- Plus de 1 085 400 injections avec Johnson

5.2.2 Pfizer

5.2.2.1 Données générales

Depuis le début de la vaccination jusqu'au 10 Mars 2022, 94 750 cas d'effets indésirables ont été déclarés dans la Base nationale de pharmacovigilance pour Pfizer.

Leur nombre des cas selon la date de déclaration se trouve dans la **figure 58**.

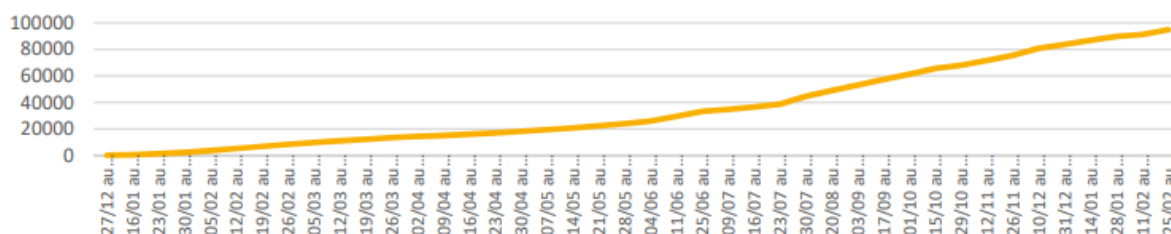


Figure 58-Evolution des cas d'effet indésirables pour Pfizer, en France [208].

La répartition des effets indésirables non graves pour Pfizer par SOC, se trouve dans la **figure 59**, après les troubles généraux au site d'administration (largement majoritaires), viennent en deuxième position les affections du système nerveux, suivis de près par les affections gastro-intestinales et les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif, ensuite se présentent les affections cutanées.

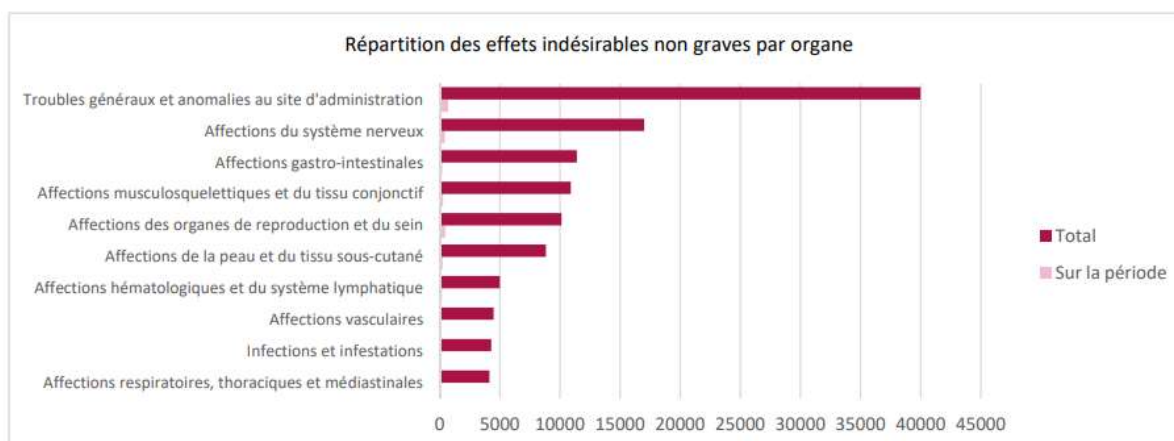


Figure 59-Répartition des effets indésirables non graves pour Pfizer par SOC [200].

5.2.2.2 Cas graves

Au 3 Février 2022, 1337 cas d'événements indésirables graves. Parmi ceux-ci, 60,4 % des cas concernaient des femmes et 58,7 % cas étaient des hommes. La répartition par âge et par principal critère de gravité est détaillée dans le **tableau 28**. [209]

Tableau 28-Caractéristiques principales des cas avec événements indésirables graves rapportés Pfizer. [209]

Cas cumulés, N = 1 337 (%)	
Critère de gravité	
Anomalies congénitales	1 (0,1)
Décès	117 (8,8)
Mise en jeu du pronostic vital	67 (5,0)
Invalidité ou incapacité	22 (1,6)
Hospitalisation	540 (40,4)
Médicalement significatif	630 (47,1)
Sexe	
Masculin	570 (42,6)
Féminin	807 (60,4)
Tranches d'âge	
Inférieur à 20	25 (1,9)
de 20 à 29	120 (9,0)
de 30 à 39	123 (9,2)
de 40 à 49	127 (9,5)
de 50 à 59	180 (13,5)
de 60 à 69	225 (16,8)
de 70 à 79	276 (20,6)
de 80 à 89	200 (15,0)
Supérieur ou égal à 90	96 (7,2)
Inconnue	5 (0,4)

5.2.2.2.1 Décès

Parmi les cas rapportés, 117 cas au total ont conduit au décès. Le **tableau 29** résume leur distribution par catégorie et type d'événements déclarés, quasiment la moitié des décès est d'origine inconnue. [209]

Tableau 29-Distribution par catégorie et type des événements pour des personnes décédées après une injection par Pfizer. [209]

	Cas cumulés, N = 117 (%)
Décès d'origine inconnue	53 (45,3)
Infection à SARS Cov-2	19 (16,2)
AVC ischémique	7 (6,0)
Arrêt cardiaque	6 (5,1)
Insuffisance Cardiaque	5 (4,3)
Syndrome coronarien aigu	5 (4,3)
AVC hémorragique	4 (3,4)
Embolie pulmonaire	2 (1,7)
Infection Non Virale	2 (1,7)
Autres	2 (1,7)
Agranulocytose	1 (0,9)
Anévrisme Artériel	1 (0,9)
AVC - Type Inconnu	1 (0,9)
Douleur thoracique	1 (0,9)
Hypoglycémie	1 (0,9)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	1 (0,9)
Myocardite	1 (0,9)
Pneumopathie	1 (0,9)
Syndrome De Guillain-Barré	1 (0,9)
Thrombose splanchnique	1 (0,9)
Thrombose veineuse mésentérique	1 (0,9)
Troubles Du Rythme	1 (0,9)

5.2.2.2.2 Myocardites

Les cas de myocardite, tout délais de survenue confondu, ont permis une première analyse quantitative par rapport au nombre d'injections et une première comparaison par rapport aux cas notifiés après la première et la deuxième injection (**tableau 30**). Parmi les trois cas fatals de myocardites notifiés à ce jour, un était très succinct, les autres deux sont survenus chez des patients avec des facteurs de risques cardiovasculaires multiples ou maladies génétiques. Du point de vue quantitatif, les myocardites ont été moins notifiées après l'injection de rappel. La distribution par sexe des myocardites post-injection de rappel est comparable à celle de la première injection, avec environ 2/3 des cas survenus chez les hommes. La distribution des

cas par tranche d'âge est comparable dans les cas notifiés après la première dose (D1), la deuxième dose (D2) et Dose de rappel (R1), avec une sous-représentation relative des cas chez les patients de moins de 20 ans et des patients d'âge comprise entre 30 et 39 ans. [208]

Tableau 30-Distribution des cas de myocardite par rang vaccinal avec le vaccin Pfizer [208]

	Cas après D1, N = 198 (%)	Cas après D2, n = 361 (%)	Cas après R1, N= 42 (%)	Rang inconnu, N= 13 (%)
N Injections au 19/01/2022	41 890 526	39 716 095	19 736 243	NA
Cas notifiés par 100 000 injections	0,5	0,9	0,2	
Gravité				
Décès	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (2,4)	0 (0,0)
Mise en jeu du pronostic vital	19 (9,6)	23 (6,4)	1 (2,4)	2 (15,4)
Invalidité ou incapacité	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalisation	150 (75,8)	309 (85,6)	35 (83,3)	11 (84,6)
Médicalement significatif	28 (14,1)	27 (7,5)	5 (11,9)	0 (0,0)
Sexe				
Femmes	66 (33,3)	86 (23,8)	14 (33,3)	2 (15,4)
Hommes	132 (66,7)	275 (76,2)	28 (66,7)	11 (84,6)
Tranches d'âge				
Inférieur à 20	35 (17,7)	98 (27,1)	5 (11,9)	4 (30,8)
de 20 à 29	50 (25,3)	119 (33,0)	16 (38,1)	4 (30,8)
de 30 à 39	42 (21,2)	55 (15,2)	2 (4,8)	3 (23,1)
de 40 à 49	26 (13,1)	27 (7,5)	5 (11,9)	1 (7,7)
de 50 à 59	19 (9,6)	30 (8,3)	5 (11,9)	0 (0,0)
de 60 à 69	19 (9,6)	17 (4,7)	5 (11,9)	0 (0,0)
de 70 à 79	5 (2,5)	10 (2,8)	1 (2,4)	1 (7,7)
de 80 à 89	1 (0,5)	2 (0,6)	3 (7,1)	0 (0,0)
Supérieur ou égal à 90	1 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inconnue	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

5.2.2.2.3 Péricardites

Les cas de péricardite transmis ont également permis une première analyse quantitative par rapport au nombre d'injections, et une première comparaison par rapport aux cas notifiés après la première et la deuxième injection (**tableau 31**). Les cas présentent une distribution des critères de gravité comparable par rang vaccinal. La distribution par sexe est comparable aux premières deux injections, avec un peu plus de cas survenus chez les femmes. La distribution des cas par tranche d'âge est comparable dans les cas notifiés après D1 (Dose 1), D2 (Dose 2) et R1 (Dose de Rappel), avec une sous-représentation relative des cas chez les patients de moins de 20 ans et des patients d'âge compris entre 30 et 39 ans. [207]

Tableau 31-Distribution des cas de péricardite par rang vaccinal avec le vaccin Pfizer [207]

	Cas après D1, N= 350 (%)	Cas après D2, N = 416 (%)	Cas après R1, N = 98 (%)	Rang inconnu, N = 13 (%)
N Injections au 19/01/2022	41 890 526	39 716 095	19 736 243	NA
Cas notifiés par 100 000 injections	0,8	1,0	0,5	0,8
Gravité				
Décès	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mise en jeu du pronostic vital	16 (4,6)	12 (2,9)	4 (4,1)	0 (0,0)
Invalidité ou incapacité	3 (0,9)	9 (2,2)	1 (1,0)	0 (0,0)
Hospitalisation	135 (38,6)	170 (40,9)	26 (26,5)	4 (30,8)
Médicalement significatif	196 (56,0)	226 (54,3)	67 (68,4)	9 (69,2)
Sexe				
Femmes	185 (52,9)	235 (56,5)	58 (59,2)	7 (53,8)
Hommes	165 (47,1)	182 (43,8)	40 (40,8)	6 (46,2)
Tranche d'âge				
Inférieur à 20	34 (9,7)	34 (8,2)	4 (4,1)	3 (23,1)
de 20 à 29	71 (20,3)	71 (17,1)	21 (21,4)	3 (23,1)
de 30 à 39	78 (22,3)	87 (20,9)	13 (13,3)	2 (15,4)
de 40 à 49	67 (19,1)	70 (16,8)	20 (20,4)	0 (0)
de 50 à 59	40 (11,4)	59 (14,2)	11 (11,2)	1 (7,7)
de 60 à 69	34 (9,7)	54 (13)	12 (12,2)	2 (15,4)
de 70 à 79	18 (5,1)	27 (6,5)	11 (11,2)	1 (7,7)
de 80 à 89	7 (2)	11 (2,6)	5 (5,1)	0 (0)
Supérieur ou égal à 90	1 (0,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Inconnue	0 (0)	3 (0,7)	1 (1)	1 (7,7)

5.2.2.2.4 Syndrome de Guillain-Barré

Le taux de notification des cas de Syndromes de Guillain-Barré est d'environ 1 cas notifié par un million d'injections, quel que soit le rang vaccinal. [210]

5.2.2.2.5 Purpura Thrombopénique Immunologique

Le taux de notification des cas de Purpura Thrombopénique Immunologique est d'environ 1 cas notifié par un million d'injections pour D1 et R1, et 2 cas par un million d'injections pour D2. [210]

5.2.3 Moderna

Jusqu'au 10 février 2022, on dénombre [211] :

- 20956 cas pour 23075978 doses administrées soit un taux de notification de 91 cas déclarés pour un million de doses. Répartis comme suit : 9516 cas (45,4%) de première dose, 7849 cas (37,4 %) de deuxième dose, 1640 cas (7,8 %) de dose de rappel et 1871 cas (8,9 %) dose inconnue ou non renseignée.

- Les cas non graves pour le vaccin Moderna représentent 81% des cas notifiés, avec une prédominance des déclarations de la gente féminine (76% des cas) et surtout les femmes âgées de 16 à 49 ans. Dans les 19% des cas graves, la mise en jeu du pronostic vital a été inévitable dans 4,1% des cas et le vaccin a été significativement incriminé dans 57,2% des cas (**tableau 32**).

Tableau 32-Présentation synthétique de la répartition des cas pour Moderna [211]

Nombre de cas non graves (n,%)	16984 (81%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	4066 (23,9%)
Féminin	12905 (76%)
Non renseigné	13 (0,1%)
12-15	94 (0,6%)
16-49	8666 (51%)
50-64	3988 (23,5%)
65-74	2358 (13,9%)
75 – 84	1371 (8,1%)
≥ 85	372 (2,2%)
Non renseigné	135 (0,8%)
Nombre de cas graves (n, %)	3972 (19%)
Hospitalisation	1289 (32,5%)
Mise en jeu du pronostic vital	164 (4,1%)
Invalidité ou incapacité	113 (2,8%)
Décès	135 (3,4%)
Médicalement significatif	2271 (57,2%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	1589 (40%)
Féminin	2381 (59,9%)
Non renseigné	2 (0,1%)
12-15	24 (0,6%)
16-49	1900 (47,8%)
50-64	941 (23,7%)
65-74	537 (13,5%)
75 – 84	373 (9,4%)
≥ 85	173 (4,4%)

Parmi les différents effets indésirables classés par SOC et notifiés pour le vaccin Moderna, et en dehors des troubles généraux au site d'injection habituels, on trouve en haut de la liste les affections du système nerveux, du système cardiaque et vasculaire, des affections respiratoires comme le montre la **figure 60**.

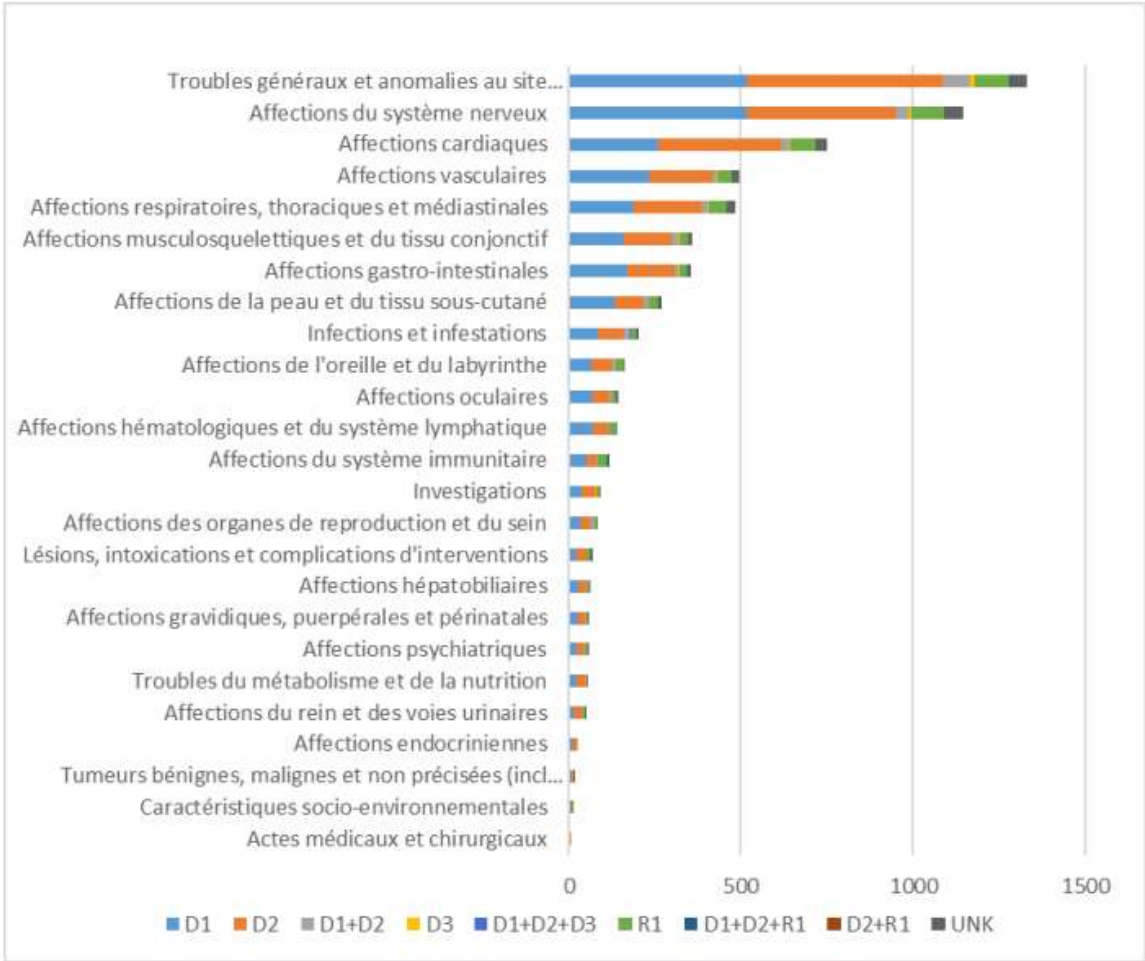


Figure 60-Répartition des EI par SOC en fonction du nombre d'injection de Moderna [211].

5.2.4 Johnson

5.2.4.1 Données générales

Le sixième et dernier rapport réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin Johnson, concerne l'ensemble des cas d'effets indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 24 avril 2021 au 30 décembre 2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination est détaillé dans le **tableau 33**, pas prédominance nette pour un sexe donné, mais une prédominance pour les quinquagénaires. Au 30 décembre 2021, 1 070 171 injections de vaccin Johnson ont été administrées, dont 4 807 en 2ème dose et 616 en 3ème dose.

Tableau 33- Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Johnson [212].

Nombre total d'injections N = 1 070 171	
Sexe	
Femme	517 115
Homme	550 992
Non renseigné	2 064
Âge	
≤ 15 ans	1 780
16-49 ans	125 282
50-64 ans	537 011
65-74 ans	264 378
75-84 ans	86 760
85 et + ans	54 960

Depuis le début de la campagne vaccinale jusqu'au 30 décembre 2021, 1 258 cas d'effets indésirables potentiellement liés au vaccin Johnson saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 2 289 d'évènements indésirables. Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans les **tableaux 34** et **35**. Parmi ces cas, 478 (38%) présentaient des critères de gravité.

Tableau 34-Caractéristiques générales des cas d'effets évènements indésirables du vaccin Johnson [204]

	Nombre de cas N= 1 258 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	918 (73%)
Cas déclarés par les patients/usagers	340 (27%)
Evolution	
En cours de rétablissement/résolution	326 (25,9%)
Rétabli/résolu	381 (30,3%)
Rétabli/résolu avec séquelles	24 (1,9%)
Non rétabli/non résolu	425 (33,8%)
Décès	39 (3,1%)
Inconnu	63 (5,0%)
Sexe	
Masculin	555 (44,1%)
Féminin	700 (55,6%)
Inconnu	3 (0,2%)
Tranches d'âge, N (%)	
≤ 15	2 (0,2%)
16-49	119 (9,5%)
50-64	713 (56,7)
65-74	280 (22,3%)
75-84	93 (7,4%)
≥ 85	40 (3,2%)
Inconnu	11 (0,9%)
Cas graves	N=478 (38%)

Tableau 35-Caractéristiques générales des cas d'effets évènements indésirables du vaccin Johnson (suite) [204]

Critère de gravité	
Décès	39 (8,2%)
Mise en jeu du pronostic vital	38 (7,9%)
Hospitalisation	210 (43,9%)
Invalidité ou incapacité	10 (2,1%)
Médicalement significatif	181 (37,9%)
Sexe, N (%)	
Masculin	242 (50,6%)
Féminin	235 (49,2%)
Inconnu	1 (0,2%)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	34 (7,1%)
50-64	241 (50,4%)
65-74	122 (25,5%)
75-84	52 (10,9%)
≥ 85	27 (5,6%)
Inconnu	2 (0,4%)

5.2.4.2 Délai de survenue

Le délai de survenue des 2 289 effets indésirables après vaccination par Johnson, est renseigné dans le **tableau 36**. Quasiment la moitié des effets sont survenus le jour même de la vaccination. [213]

Tableau 36-Délai de survenue des effets indésirables par rapport à la vaccination par Johnson [213].

Délai de survenue	Nombre de d'effets/évènements, n (%)
≤24h	999 (47,8%)
2-4 jours	320 (15,3%)
5-7 jours	171 (8,2%)
8 - 14 jours	203 (9,7%)
≥ 15 jours	399 (19,1%)

5.2.4.3 Répartition par Système Organe Classe (SOC) des effets indésirables

Les **tableaux 37** et **38**, détaillent tous les effets indésirables du vaccin Johnson classés par SOC.

Tableau 37-Répartition par (SOC) des effets indésirables du vaccin Johnson [213]

System Organ Class (SOC)	Effets cumulés (N = 2 289)	
	Graves N = 827 (36,1%)	Non graves N = 1 462 (63,9%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	229 (27.7 %)	457 (31.3 %)
Affections du système nerveux	148 (17.9 %)	243 (16.6 %)
Affections vasculaires	77 (9.3 %)	57 (3.9 %)
Infections et infestations	67 (8.1 %)	43 (2.9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	62 (7.5 %)	40 (2.7 %)
Affections cardiaques	54 (6.5 %)	23 (1.6 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	43 (5.2 %)	136 (9.3 %)
Affections gastro-intestinales	34 (4.1 %)	130 (8.9 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	29 (3.5 %)	147 (10.1 %)

Tableau 38-Répartition par (SOC) des effets indésirables du vaccin Johnson (suite) [213]

Affections hématologiques et du système lymphatique	17 (2.1 %)	14 (1.0 %)
Affections oculaires	17 (2.1 %)	18 (1.2 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	16 (1.9 %)	50 (3.4 %)
Investigations	8 (1.0 %)	9 (0.6 %)
Affections psychiatriques	6 (0.7 %)	16 (1.1 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	6 (0.7 %)	18 (1.2 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	4 (0.5 %)	26 (1.8 %)
Affections du rein et des voies urinaires	3 (0.4 %)	2 (0.1 %)
Affections du système immunitaire	2 (0.2 %)	18 (1.2 %)
Caractéristiques socio-environnementales	2 (0.2 %)	•
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0.1 %)	13 (0.9 %)
Affections endocriniennes	1 (0.1 %)	•
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1 (0.1 %)	•
Affections hépatobiliaires	•	2 (0.1 %)

5.2.5 AstraZeneca

5.2.5.1 Données générales

Depuis le début de la campagne de vaccination et jusqu'au 30 décembre 2021, 7 832 223 doses ont été administrées majoritairement chez des patients de plus de 55 ans (**tableau 39**) [214]. Le 19 mars 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande de ne plus utiliser AstraZeneca chez les personnes de moins de 55 ans, cependant malgré cette recommandation au moins 13199 personnes vaccinées par AstraZeneca n'avaient pas dépassées la cinquantaine [215]. Bien que dans son avis du 8 juillet 2021, la HAS recommande un schéma vaccinal

hétérologue après la première dose (D1) de AstraZeneca, on note encore 21444 injections D2 et 1313 injections D3 après cette date (**tableau 39**). [214]

Tableau 39- Nombre d'injections réalisées avec le vaccin AstraZeneca en France [214]

Depuis le début de la vaccination au 30/12/2021					
		D1	D2	D3	Total
		4 400 937	3 427 205	4 081	7 832 223
Sexe	Femme	2 182 370	1 644 887	1 943	3 829 200
	Homme	2 208 359	1 776 880	2 133	3 987 372
	NR	10 208	5 438	5	15 651
Tranches d'âge	0-11	413	142		555
	12-15	330	82	1	413
	16-18	2 757	384	2	3 143
	19-25	59 242	3 463	12	62 717
	26-29	42 746	2 485	12	45 243
	30-49	311 981	25 549	92	337 622
	50-64	2 007 681	1 600 151	1 961	3 609 793
	65-74	1 585 516	1 447 551	1 592	3 034 659
	75-84	266 978	240 375	326	507 679
85+	123 293	107 023	83	230 399	

5.2.5.1 Caractéristiques des cas rapportés

Depuis le début de la campagne vaccinale et jusqu'à la fin de décembre 2021, 28313 cas d'effets indésirables liés au vaccin AstraZeneca saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 53388 effets. Il s'agit de 19053 femmes et 9197 hommes et âgés en moyenne de 52,7 ans dans les **tableaux 40** et **41** se trouvent toutes les caractéristiques générales des cas rapportés. Selon les définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance 76,95% des cas correspondent à des cas non graves et 23,05 % cas à des cas graves. [214]

Tableau 40- Caractéristiques générales des cas rapportés liés au vaccin AstraZeneca en France [214]

Nombre de cas cumulés		
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 28313	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	17588	62,12%
Cas déclarés par les patients/usagers	10725	37,88%
Cas confirmés médicalement	6045	21,35%

Tableau 41--Caractéristiques générales des cas rapportés liés au vaccin AstraZeneca en France (suite) [214]

	D1 N	D1 %	D2 N	D2 %
Cas non graves	21786	76,95%	2172	80,80%
Sexe n (%)				
Masculin	6509	29,88%	688	31,68%
Féminin	15225	69,88%	1462	67,31%
Inconnu	52	0,24%	22	1,01%
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans	1			
16-18 ans	16	0,07%	1	0,05%
19-24 ans	1183	5,43%	51	2,35%
25-29 ans	1467	6,73%	180	8,29%
30-49 ans	5644	25,91%	341	15,70%
50-64 ans	8509	39,06%	961	44,24%
65-74 ans	4183	19,20%	531	24,45%
75-84 ans	425	1,95%	67	3,08%
85 ans et +	123	0,56%	14	0,64%
NR	235	1,08%	26	1,20%
cas graves, n	6527	23,05%	516	19,20%
Critère de gravité				
Décès	243	0,86%	27	1,00%
Mise en jeu du pronostic vital	332	1,17%	27	1,00%
Hospitalisation	1846	6,52%	250	9,30%
Invalidité ou incapacité	180	0,64%	20	0,74%
Médicalement significatif	3926	13,87%	192	7,14%
Sexe n (%)				
Masculin	2688	41,18%	290	56,20%
Féminin	3828	58,65%	226	43,80%
NR	11	0,17%		
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans				
16-18 ans	6	0,09%		
19-24 ans	227	3,48%	3	0,58%
25-29 ans	337	5,16%	5	0,97%
30-49 ans	1389	21,28%	24	4,65%
50-64 ans	2377	36,42%	196	37,98%
65-74 ans	1652	25,31%	203	39,34%
75-84 ans	328	5,03%	54	10,47%
85 ans et +	163	2,50%	23	4,46%
NR	48	0,74%	8	1,55%

5.2.5.2 Répartition des effets indésirables du vaccin AstraZeneca par System Organ Class (SOC)

Jusqu'au 31 décembre 2021, les troubles généraux représentaient quasi la moitié (46,1%) des effets indésirables décrits par le System Organ Class (SOC) (**figure 61**). Les détails de tous ces effets indésirables rapportés par SOC sont rassemblés dans le **tableau 42**. [214]

La moitié des cas non graves, concernaient les troubles généraux et anomalies au site d'administration. 11 % des cas étaient des affections du système nerveux ou bien des affections gastro-intestinales. (**Tableau 42**).

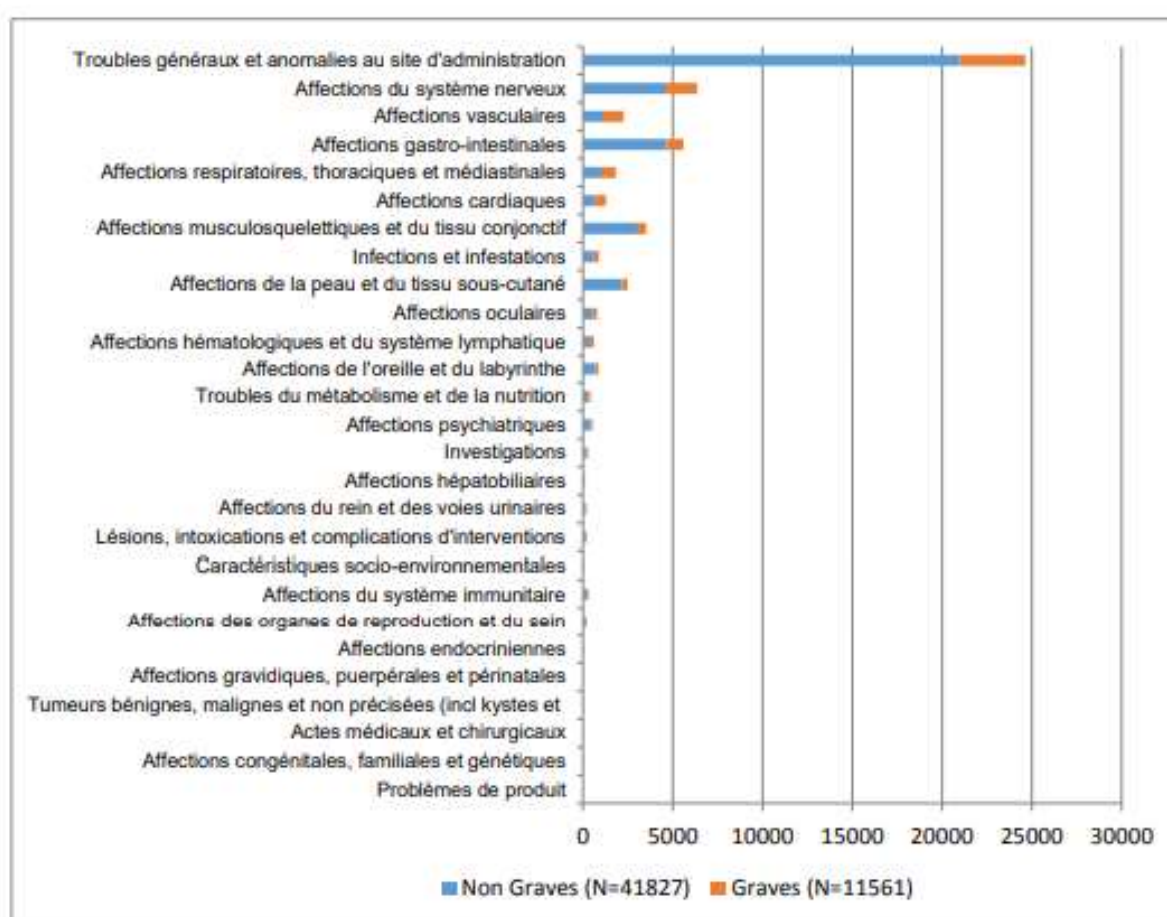


Figure 61-Répartition des effets indésirables du vaccin AstraZeneca par System Organ Class (SOC) [214]

Tableau 42-Détail des effets rapportés par SOC France [214]

EI cumulés (N=53388)				
	Non Graves (N= 41827)	%	Graves (N=11561)	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	20981	50,16	3646	31,54
Affections du système nerveux	4603	11,00	1759	15,21
Affections vasculaires	1099	2,63	1159	10,03
Affections gastro-intestinales	4647	11,11	945	8,17
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	972	2,32	847	7,33
Affections cardiaques	634	1,52	648	5,61
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	2965	7,09	552	4,77
Infections et infestations	580	1,39	298	2,58
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2175	5,20	288	2,49
Affections oculaires	506	1,21	268	2,32
Affections hématologiques et du système lymphatique	367	0,88	246	2,13
Affections de l'oreille et du labyrinthe	659	1,58	205	1,77
Troubles du métabolisme et de la nutrition	301	0,72	117	1,01
Affections psychiatriques	426	1,02	96	0,83
Investigations	179	0,43	94	0,81
Affections hépatobiliaires	25	0,06	83	0,72
Affections du rein et des voies urinaires	104	0,25	71	0,61
Lésions, intoxications et complications d'interventions	152	0,36	66	0,57
Caractéristiques socio-environnementales	3	0,01	50	0,43
Affections du système immunitaire	248	0,59	44	0,38
Affections des organes de reproduction et du sein	176	0,42	31	0,27
Affections endocriniennes	15	0,04	15	0,13
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	0,00	13	0,11
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	2	0,00	11	0,10
Actes médicaux et chirurgicaux	5	0,01	6	0,05
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,00	2	0,02
Problèmes de produit			1	0,01

5.3 Au Royaume-Uni

A la date du 28 Avril 2022, plus de 172 989 personnes au Royaume-Uni sont décédées dans les 28 jours suivant un test positif au Sars-Cov-2. Une campagne de vaccination est en cours depuis début décembre 2020 : trois vaccins contre la Covid-19 (Pfizer, AstraZeneca et Moderna) sont actuellement utilisés au Royaume-Uni. Tous autorisés par l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé la MHRA (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) à la suite d'un examen approfondi des données sur l'innocuité, la qualité et l'efficacité issues des essais cliniques. [216]

5.3.1 Nombre de doses administrées

Les données de la MHRA montrent qu'au moins 53 071 451 personnes ont reçu leur première dose (**tableau 43**) au 20 avril 2022 (avec environ 26,5 millions de D1 administrées pour le vaccin Pfizer, 24,9 millions pour le vaccin AstraZeneca et 1,7 million pour le vaccin Moderna), et 49 651 320 deuxièmes doses administrées (**tableau 44**), (environ 24,1 millions, 24 millions et 1,5 millions de deuxième doses administrées respectivement pour le vaccin Pfizer, AstraZeneca et Moderna) [217]

Tableau 43-Nombre de personnes ayant reçu la première dose d'un vaccin contre la COVID-19 au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022. [217]

Pays	Nombre de doses
Angleterre	44,609,101
Pays de Galles	2,542,156
Irlande du Nord	1,426,208
Écosse	4,493,986

Tableau 44-Nombre de personnes ayant reçu la deuxième dose d'un vaccin contre la COVID-19 au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022. [217]

Pays	Nombre de doses
Angleterre	41,717,904
Pays de Galles	2,408,499
Irlande du Nord	1,336,122
Écosse	4,188,795

L'estimation pour le nombre de troisième dose administrée est d'environ 29,9 millions pour Pfizer, 56 mille pour AstraZeneca et 9,2 millions pour Moderna (**tableau 45**).

Tableau 45-Nombre de personnes ayant reçu la troisième dose ou la dose de rappel d'un vaccin contre la COVID-19 au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022. [217]

Pays	Nombre de doses
Angleterre	32,568,036
Pays de Galles	2,016,339
Irlande du Nord	1,015,972
Écosse	3,508,126

5.3.2 Nombre d'EIPVs signalés

Au 20 avril 2022, pour le Royaume-Uni, 169 660 Yellow Card ont été signalés pour le vaccin Pfizer, 244 908 pour le vaccin AstraZeneca, 37 478 pour le vaccin Moderna et 1 634 ont été signalés mais le nom du vaccin n'a pas été spécifié [218] (tableau 46).

Tableau 46-Nombre de déclarations de Effets indésirables présumées au Royaume-Uni jusqu'au 20 avril 2022 inclus. [218]

Pays	Vaccin CONTRE la COVID-19 Pfizer/BioNTech	Vaccin COVID-19 AstraZeneca	Vaccin contre la COVID-19 Moderna	Marque non spécifiée
Angleterre	132,390	201,770	29,999	987
Pays de Galles	8,181	10,837	2,223	91
Irlande du Nord	2,999	2,986	141	19
Écosse	12,759	17,461	3,258	166

5.3.3 Analyse des données

Compte tenu de l'ampleur du programme de vaccination contre la Covid-19, des millions de doses de vaccins administrées durant une période relativement courte, la vigilance doit être continue et proactive. Ce point est doublement important. Tout d'abord, tout nouveau risque doit être détecté, confirmé puis quantifié le plus rapidement possible, afin de pouvoir prendre toutes les mesures nécessaires à bride abattue pour minimiser les risques. Puis, pouvoir établir si certains événements médicaux graves, liés temporellement à la vaccination ne sont pas tout simplement juste une coïncidence. En effet, au milieu d'un important programme

international de vaccination, et parce que des millions de personnes vaccinées sont âgées et/ou souffrent de maladies sous-jacentes, logiquement la probabilité d'apparition de maladies non liées à la vaccination augmente. [219]

Pour tous les vaccins contre la Covid-19, la majorité des rapports concerne des réactions au site d'injection (à titre d'exemple le bras douloureux) et des symptômes généralisés tels qu'une pseudo-grippe, des maux de tête, des frissons, de l'asthénie, des nausées, de la fièvre, des étourdissements, des douleurs musculaires et une tachycardie. Généralement, tous ces symptômes apparaissent peu de temps après la vaccination, et disparaissent dans les 2 à 4 jours qui suivent. Ils sont le reflet d'une réponse immunitaire normale. [217]

Les essais cliniques fournissent déjà les données sur les effets-indésirables les plus courants. L'objectif principal des signalements des Yellow Card est avant tout la détection de nouveaux effets indésirables et de déterminer leurs fréquences.

5.3.3.1 Anaphylaxie

La MHRA surveille de près les rapports de réactions allergiques graves avec les vaccins anti Covid-19, et dénombre ainsi [217]:

- 658 événements indésirables spontanés au Royaume-Uni associés à des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pour le vaccin Pfizer.
- 88 rapports d'anaphylaxie en association avec le vaccin Moderna.
- 883 rapports d'anaphylaxie en association avec le vaccin AstraZeneca.

En outre, La MHRA recommande une période d'observation de 15 minutes après la vaccination, et l'analyse des données montre que ces événements sont environ 5 fois plus faibles après les doses de rappel par rapport à la première dose. [220]

5.3.3.2 Paralysie de Bell

La paralysie de Bell (PB), également connue sous le nom de paralysie faciale périphérique aiguë, est une condition qui provoque une faiblesse soudaine dans les muscles d'un côté du visage. Dans la plupart des cas, la faiblesse est temporaire et s'améliore considérablement au fil des semaines. Les sourires sont unilatéraux et l'œil du côté affecté résiste à la fermeture. La PB est connue pour être associée à un certain nombre de maladies infectieuses, y compris la Covid-19. Les rapports de suspicion de PB à la suite d'une vaccination contre la Covid-19 ont

été continuellement examinés par la MHRA. Bien qu'ils soient rares, les données basées sur les derniers rapports disponibles montrent un risque possible de PB après la vaccination contre la Covid-19. Afin de sensibiliser les professionnels de la santé et les patients à cet effet indésirable potentiel, la paralysie faciale a été incluse dans le RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) pour le vaccin AstraZeneca, Pfizer et Moderna. [221]

5.3.3.3 Myélite transverse

La myélite transverse (MT) est un trouble neurologique aigu rare où certaines parties de la moelle épinière sont enflammées. La MT est connue pour être associée à un certain nombre de virus, tels que les virus de l'herpès et de la grippe. La MHRA surveille continuellement les signalements de suspicion de myélite transverse à la suite de la vaccination contre la Covid-19. Depuis le début du programme de vaccination, et jusqu'au 20 avril 2022, la MHRA a reçu [217] :

- 122 rapports de suspicion de MT suite à l'administration du vaccin AstraZeneca.
- 37 rapports suite à l'administration du vaccin Pfizer.
- 4 rapports suite à l'administration du vaccin Moderna.
- Aucun événement mortel n'a été signalé à la suite d'une suspicion de MT.

Bien que le taux d'incidence de cet événement indésirable avec les vaccins anti-Covid-19 utilisés au Royaume-Uni reste extrêmement rare (moins de 1 rapport pour 100 000 doses de chaque vaccin), les preuves disponibles examinées par la MHRA suggèrent qu'une association est possible entre la MT et le vaccin AstraZeneca. Par conséquent, il est recommandé pour les patients qui ont eu un épisode de myélite transverse à la suite de la première dose du vaccin AstraZeneca, de ne pas recevoir une deuxième dose de ce vaccin. [217]

De plus, en raison de la gravité de cet événement indésirable et par mesure de précaution, les informations sur le RCP ont été mises à jour pour sensibiliser les professionnels de la santé et les patients aux symptômes associés à la MT, qui peuvent inclure une faiblesse musculaire, des douleurs au dos localisées ou irradiantes, des spasmes musculaires, une incapacité à retenir la miction, des troubles vésicaux et intestinaux, ... [222]

5.3.3.4 Événements thromboemboliques

5.3.3.4.1 Avec thrombocytopénie

La MHRA a entrepris un examen approfondi des cas au Royaume-Uni d'un type extrêmement rare et peu probable d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), de thrombose des sinus veineux cérébraux, connu sous le nom de Thrombose Veineuse Cérébrale (TVC), survenant avec une thrombocytopénie après la vaccination par le vaccin AstraZeneca.

Toute personne éprouvant l'un des symptômes suivants, environ 4 jours après la vaccination, doit impérativement consulter un médecin :

- Un mal de tête sévère qui n'est pas soulagé avec de simples analgésiques.
- Un mal de tête inhabituel, accompagné d'une vision floue, de confusion, de difficultés d'élocution, de somnolence ou des crises convulsives.
- Une éruption cutanée ressemblant à de petites ecchymoses ou à des saignements sous la peau au-delà du site d'injection.
- Un essoufflement, une douleur thoracique, un gonflement des jambes ou douleur abdominale persistante.

Jusqu'au 20 avril 2022, la MHRA a reçu 441 cas d'événements thromboemboliques majeurs avec thrombocytopénie concomitante post-vaccination par le vaccin AstraZeneca. Cinquante et un des 441 rapports ont été signalés après une deuxième dose. Sur les 441 rapports, 220 ont été signalés chez des femmes et 217 chez des hommes âgés de 18 à 93 ans (**tableau 47**). Il existe des preuves que le taux d'incidence rapporté est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, bien que cela ne soit pas observé dans tous les tranches d'âge et que la différence reste faible. [223]

Tableau 47-Nombre d'événements thromboemboliques suspectés au Royaume-Uni avec des cas concomitants de thrombocytopénie reçus pour le vaccin AstraZeneca par sexe jusqu'au 20 avril 2022 inclus. [223]

Sexe	Nombre de cas	Nombre de cas mortels
Mâle	217	35
Femelle	220	44
Inconnu	4	0
Total	441	79

Le taux global de létalité est de 18 % avec 79 décès (**tableau 48**), dont six après la deuxième dose. La thrombose des sinus veineux cérébraux a été rapportée dans 160 cas (âge moyen de 46 ans) et 281 ont présenté d'autres événements thromboemboliques majeurs (âge moyen de 54 ans) avec thrombocytopenie concomitante. [223]

Tableau 48- Nombre d'événements thromboemboliques suspectés au Royaume-Uni avec des cas concomitants de thrombocytopenie reçus pour le vaccin AstraZeneca par tranche d'âge jusqu'au 20 avril 2022 inclus. [223]

Tranche d'âge (années)	Nombre de cas	Nombre de cas mortels
18-29	31	7
30-39	49	10
40-49	111	15
50-59	108	22
60-69	62	11
70-79	40	7
80-89	6	3
90-99	2	1
Inconnu	32	3
Total	441	79

En outre, jusqu'au 20 avril 2022 la MHRA a reçu 32 cas d'événements thromboemboliques majeurs avec thrombocytopenie concomitante à la suite de l'utilisation du vaccin Pfizer. Ces événements se sont produits chez 13 femmes et 18 hommes âgés de 18 à 91 ans, et le taux global de létalité était de 13 % avec quatre décès signalés. [217]

La MHRA a également reçu des rapports de Yellow Card faisant état de 6 cas d'événements thromboemboliques majeurs avec thrombocytopenie concomitante (à la suite de l'utilisation du vaccin Moderna. Les événements se sont produits chez 5 hommes adultes et 1 femme adulte de moins de 85 ans, et aucun cas mortel n'a été signalé. [217]

5.3.3.4.2 Sans thrombocytopenie

La MHRA a confirmé que les preuves à ce jour ne suggèrent pas que le vaccin AstraZeneca augmente le risque de thrombose veineuse à savoir la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sans thrombocytopenie. Toutefois, la MHRA continue de surveiller de près les rapports de thrombose veineuse après la vaccination contre la Covid-19. [224]

5.3.3.5 Thrombopénie immunologique

Les rapports de la thrombopénie immunologique, appelée aussi Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI), post- vaccination contre la Covid-19 ont été étroitement surveillés par la MHRA. Un examen approfondi récent de toutes les preuves disponibles a confirmé que ce type d'événement est signalé rarement pour le vaccin AstraZeneca au Royaume-Uni, à environ 4 rapports par million de doses. Dans environ 10 à 20 % des rapports, les patients avaient des antécédents de PTI ou une affection sous-jacente connue pour être associée au PTI. À la suite de l'examen le plus récent, les données disponibles ont suggéré un lien possible entre le vaccin contre AstraZeneca et le PTI, et les renseignements sur le produit de ce vaccin ont été mis à jour pour inclure des renseignements sur l'apparition du PTI. [217]

5.3.3.6 Troubles menstruels et saignements vaginaux inattendus

La MHRA examine les rapports d'effets secondaires suspectés de troubles menstruels et de saignements vaginaux inattendus après la vaccination contre la Covid-19 au Royaume-Uni. Ces rapports sont également examinés par les experts indépendants du Groupe de travail sur les vaccins contre le risque lié à la Covid-19 du CHM (The Commission on Human Medicines) et du Groupe consultatif d'experts sur les médicaments pour la santé des femmes. L'évaluation rigoureuse réalisée à ce jour n'appuie pas un lien entre les changements apportés aux menstruations et les symptômes connexes et les vaccins contre la Covid-19.

Cependant, un total de 51 015 réactions suspectées liées à divers troubles menstruels a été signalé, y compris des règles plus abondantes que d'habitude, des règles retardées et des saignements vaginaux inattendus. Ces réactions suspectes ont été rapportées dans 39 746 rapports individuels (chaque rapport peut contenir plus d'une réaction suspectée). Cela fait suite à environ 73,6 millions de doses de vaccin contre la Covid-19 administrées aux femmes jusqu'au 20 avril 2022. La MHRA continue d'examiner de près les rapports faisant état d'effets secondaires présumés de troubles menstruels et de saignements vaginaux inattendus. [217]

5.3.3.7 Myocardite et péricardite

La MHRA a entrepris un examen approfondi des rapports britanniques et internationaux de suspicion de myocardite et de péricardite après la vaccination contre la Covid-19. Les déclarations sont extrêmement plus élevées avec les vaccins Pfizer et Moderna, et plus

fréquemment chez les hommes. Au Royaume-Uni, l'ensemble des preuves montre que pour Pfizer en particulier, il existe une fréquence similaire de déclaration après la première et la deuxième dose, les événements suspectés se produisant généralement dans les 7 jours suivant la vaccination. Ces rapports ont également été analysés par l'organisme consultatif indépendant du gouvernement, le CHM et son groupe de travail d'experts sur les risques liés aux vaccins contre la Covid-19. Conformément à leurs conseils, les renseignements sur le produit pour les vaccins Moderna et Pfizer ont été mis à jour. [224]

Jusqu'au 20 avril 2022 inclus, 777 rapports de myocardite et 531 rapports de péricardite suite à l'utilisation du vaccin Pfizer. Pour le vaccin AstraZeneca, il y a eu 224 rapports de myocardite et 221 rapports de péricardite. Et suite à l'utilisation du vaccin Moderna, il y a eu 216 rapports de myocardite et 126 rapports de péricardite. Cinq événements mortels suspectés de myocardite ou de péricardite ont été signalés associés au vaccin Pfizer et quatre événements mortels associés au vaccin AstraZeneca. Aucun événement mortel de myocardite ou de péricardite n'a été signalé avec le vaccin Moderna à ce jour. Les événements mortels sont surveillés de près et font l'objet d'un suivi attentif afin de recueillir des informations pertinentes. [217]

Pfizer est actuellement le vaccin de référence pour les personnes âgées de moins de 18 ans dans le programme de vaccination britannique. En effet, les données actuelles ne montrent pas un taux élevé de suspicion de myocardite et de péricardite dans ce groupe d'âge (**tableau 49**). De plus, les taux de déclaration pour le groupe d'âge des 12 à 15 ans et celui des 16 à 17 ans sont inférieurs à ceux des jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans. En raison de l'expérience très limitée dans le groupe d'âge de 5 à 11 ans, il n'est pas possible de faire les mêmes estimations de manière fiable pour cette population. Aucune suspicion de myo/péricardite n'a été signalée à la suite de doses de rappel dans le groupe d'âge des moins de 18 ans. [217]

Tableau 49-Nombre de rapports d'EIPVs au Royaume-Uni associés à une suspicion de myocardite, de péricardite et d'autres termes connexes reçus pour le vaccin AstraZeneca, le vaccin Pfizer et le vaccin Moderna par tranche d'âge du patient. [217]

Tranche d'âge (années)	Vaccin CONTRE la COVID-19 Pfizer/BioNTech	Vaccin contre la COVID-19 Moderna	Vaccin COVID-19 AstraZeneca
Moins de 18 ans	76	0	0
18-29	378	117	31
30-39	303	94	48
40-49	138	49	114
50-59	96	22	103
60+	150	15	104
Inconnu	147	35	46
Total	1288	332	446

Deux grandes études épidémiologiques européennes ont estimé le risque excessif de myocardite après la vaccination par Pfizer et Moderna. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours après la deuxième dose du vaccin Pfizer, environ 27 (IC à 95 % 26 - 28) cas supplémentaires de myocardite chez les hommes de 12 à 29 ans par million par rapport aux personnes non vaccinées, et pour le vaccin Moderna, il y avait environ 132 (IC à 95 % 130 – 133) cas supplémentaires de myocardite chez les hommes de 12 à 29 ans par million. Ces études montrent que ces événements sont plus fréquents chez les jeunes de sexe masculin. Les résultats de ces études sont cohérents avec les tendances observées dans les données sur les Yellow Card (**tableau 50**). [225]

Tableau 50-Nombre de rapports d'EIPVs au Royaume-Uni associés à une suspicion de myocardite, de péricardite et d'autres termes connexes reçus pour le vaccin AstraZeneca, le vaccin Pfizer et le vaccin Moderna par sexe du patient [225].

Sexe	Vaccin contre la COVID-19 Pfizer/BioNTech	Vaccin contre la COVID-19 Moderna	Vaccin COVID-19 AstraZeneca
Femelle	501	111	202
Mâle	749	211	234
Inconnu	38	10	10
Total	1288	332	446

5.4 Au Maroc

5.4.1 Stratégie du renforcement du système marocain de pharmacovigilance

Le Maroc a rapidement mis en place une stratégie vaccinale contre la Covid-19. Aujourd'hui 63,3 % de la population marocaine est complètement vaccinée [226]. Depuis le début de la campagne vaccinale, à savoir le 28 janvier 2021, le ministère de la Santé a renforcé la déclaration des effets indésirables via l'application "Yakada Liqah", qui permet aux patients vaccinés ainsi qu'aux professionnels de santé, de notifier tout événement indésirable survenu post vaccination. Ensuite, ces notifications sont analysées et validées par le CNPV pour établir la relation de cause à effet, puis partagées à l'échelle internationale. En outre, un rapport hebdomadaire national est communiqué avec le ministère de la Santé et le comité central de vaccination. [227]

Toutefois, les données sont inaccessibles au grand public, mis à part une sortie médiatique de la directrice du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc CAPM et d'un webinaire organisé avec La Société Marocaine des Maladies Respiratoires (SMMR), le 1er novembre 2021. Le peu d'information récoltée provient soit du webinaire, soit d'une formation intitulée « la pharmacovigilance à l'ère de la Covid 19 » organisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, le Ministère de la Santé du Maroc, et le Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc. (**Annexe 2**)

5.4.2 Panorama sur les différents événements indésirables collectés au Maroc

Généralement, une grande majorité des événements indésirables signalés sont légers ou modérés. En raison des spécificités des patients Covid-19, l'estimation de la gravité de l'événement reste tout de même délicate, et en particulier dans les sites de soins intensifs. La polymédication et les comorbidités associées sont impérativement prises en compte dans l'analyse de la relation de cause à effet. [227]

Depuis le début de la vaccination au Maroc, jusqu'au 31 octobre 2021, 33 448 cas d'événements indésirables ont été déclarés, répartis comme suit (**figure 62**). On remarque que le nombre de déclarations augmente ou diminue selon la disponibilité des vaccins.

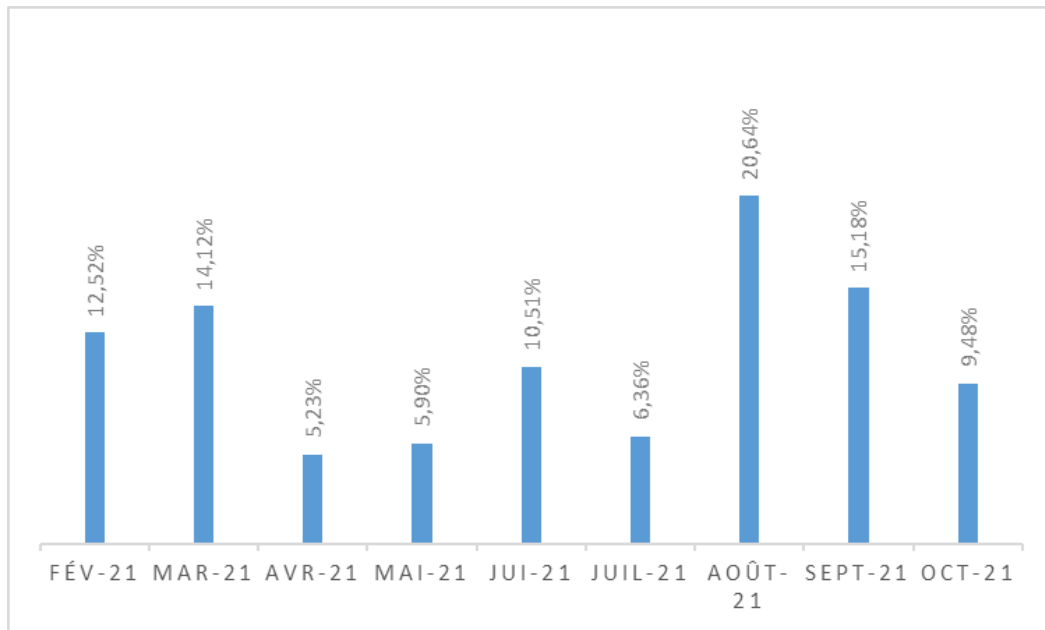


Figure 62-Diagramme des EIPVs déclarés selon le mois [227]

Le Maroc est le premier pays d’Afrique à déclarer les EIPVs, quasiment 85% des déclarations dans les pays d’Afrique proviennent du Maroc (**figure 63**). A l’échelle internationale, 1,4% des déclarations d’EIPVs proviennent du Maroc. Son classement est parmi le top 10, ce qui reflète la robustesse de notre système de pharmacovigilance. [228]

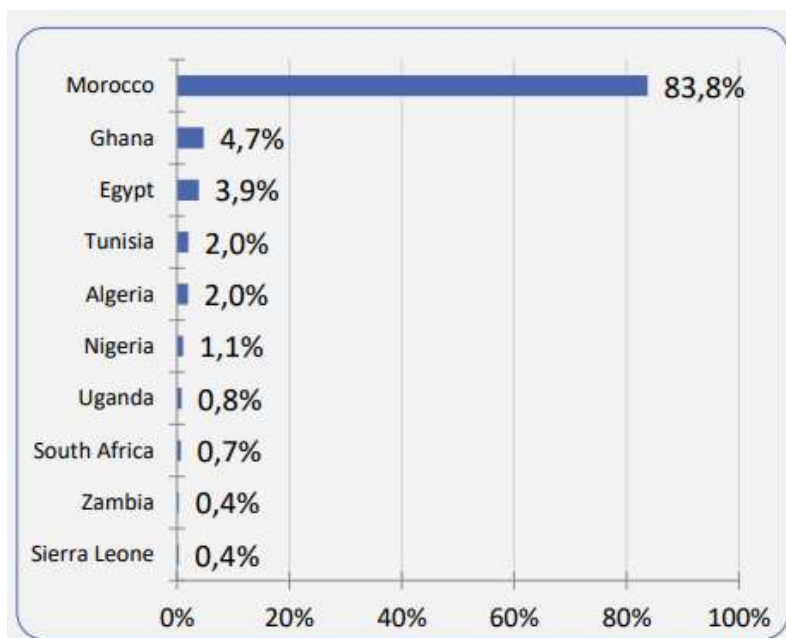


Figure 63-Pays Africains déclarants les EIPVs [227]

Le Maroc compte environ 0,7 déclaration par 1000 vaccinations, et en tête de liste se trouve le vaccin Johnson. En effet, ce dernier a été le centre de nombreuses polémiques médiatiques, d'où l'augmentation des déclarations (**tableau 51**). [227]

Tableau 51-Le taux de notification de chaque type de vaccin anti-Covid au Maroc [227]

Indicateur	Global	Sinopharm	AstraZeneca	Pfizer	Janssen
Nombre doses	47 623 193	34 173 454	8 765 099	3 436 277	112 271
Nombre cas	30 278	18 434	12 794	1 147	676
Tx /1000 doses	0,70	0,54	1,46	0,33	6,02

Les sources de notifications proviennent principalement des patients qui déclarent via Yakada Lihah (81,3%). Ce sont les sujets âgés de 26 à 40 ans qui déclarent le plus, tandis que les jeunes adolescents notifient le moins, suivi par les septuagénaires et les sexagénaires, comme le montre le **tableau 52**. [227]

Tableau 52-Le taux de notification des EIPVs selon les caractéristiques démographiques au Maroc [227]

Variables	Nombre de cas notifiés	Incidence cumulée %
Tranches d'âge	Nombre de Vaccinés	% (vaccinés)
12 à 17 ans	1 981 196	0,03
18 à 25 ans	2 772 242	0,15
26 à 40 ans	5 934 815	0,23
41 à 60 ans	7 203 455	0,13
61 à 75 ans	3 005 683	0,11
76 ans et plus	806 190	0,10
Sexe	Nombre de doses	% (doses)
Féminin	22 936 095	0,071
Masculin	23 551 006	0,072

Dans 99,2% des cas se sont des effets bénins et attendus et dans 0,8% des cas il s'agit de cas graves, les EIPV de Sinopharm sont quasi-entièrement non graves avec 99,7%. De plus, pour chaque type de vaccin, les EIPV graves ne dépassent jamais les 1,5% (**figure 64**).

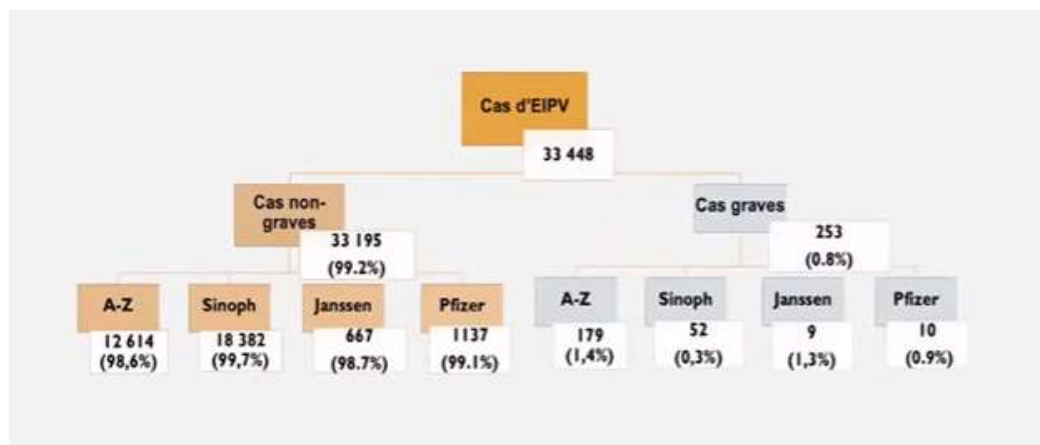


Figure 64-Répartition selon gravité des cas, par type de vaccin anti-Covid, au Maroc [227]

Le **tableau 53** résume tous les événements indésirables post-vaccinaux, classés selon le système Organ Class-MedDRA. En premier lieu, se trouvent les troubles généraux, qui représentent 78,20% des EIPVs pour Sinopharm, 72,50% pour AstraZeneca, 92% pour Johnson et 82,60% pour Pfizer. [227]

Tableau 53-Les EIPVs classés selon le système Organ Class-MedDRA, notifiés au Maroc [227]

Système Organ Class-MedDRA	Sinopharm		AstraZeneca		Janssen		Pfizer	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Troubles généraux	14414	78,20%	9280	72,50%	622	92,00%	947	82,60%
Affections musculosquelettiques	8728	47,30%	5093	39,80%	459	67,90%	672	58,60%
Affections du système nerveux	6529	35,40%	4288	33,50%	319	47,20%	350	30,50%
Affections gastro-intestinales	4668	25,30%	2534	19,80%	234	34,60%	255	22,20%
Affections de l'oreille	4556	24,70%	3008	23,50%	207	30,60%	252	22,00%
Affections respiratoires, thoraciques	3683	20,00%	1499	11,70%	99	14,60%	153	13,30%
Affections psychiatriques	3470	18,80%	1490	11,60%	162	24%	238	20,70%
Troubles du métabolisme nutrition	2502	13,60%	1220	9,50%	177	26,20%	174	15,20%
Affections de la peau	1360	7,40%	1013	7,90%	39	5,80%	83	7,20%
Affection oculaires	1033	5,60%	457	3,60%	34	5%	41	3,60%
Infections	196	1,10%	229	1,80%	2	0,30%	11	1%
Affections vasculaires	125	0,70%	469	3,70%	2	0%	34	3%
Affections cardiaques	51	0,30%	169	1,30%	2	0,30%	10	0,90%
Erreurs d'immunisation	40	0,20%	26	0,20%	0	0%	9	0,80%
Affections du système immunitaire	25	0,10%	41	0,30%	1	0,10%	7	0,60%
Troubles paracliniques	16	0,10%	15	0,10%	1	0,10%	4	0,30%

Conclusion

Au moment de la rédaction de cette thèse, plus de 6,26 millions de personnes au monde sont décédées dans les 28 jours suivant un test positif au coronavirus. La vaccination demeure le moyen le plus efficace contre les décès et l'aggravation de la maladie. De plus, plusieurs options de traitement pour aider notre organisme à combattre le virus sont à présent accessibles, quasiment partout dans le monde.

Tous les vaccins et médicaments ont incontestablement des effets secondaires. Néanmoins, ces effets sont continuellement mis en balance avec les avantages attendus dans la prévention et le traitement de la maladie. Présentement, les bienfaits surtout pour minimiser les complications graves associées à la Covid-19 l'emportent de loin sur les effets indésirables actuellement connus.

De plus, différents outils et techniques sont exploités par la pharmacovigilance afin de pouvoir constituer une base de données solide mais aussi la détection des effets-indésirables en tenant compte des circonstances exceptionnelles de la pandémie, et de la maladie Covid-19 elle-même, dont les critères sémiologiques et évolutifs sont très particuliers.

Cependant, en dépit de tous les efforts considérables fournis sur les plans scientifique, épidémiologique et thérapeutique tout au long de cette pandémie, force est de constater l'explosion de la désinformation relayée, révélant plus que jamais la nécessité de disposer d'une meilleure communication, en mettant à profit du grand public des sources fiables et surtout accessibles, qui mettent à jour toutes les données disponibles dans un climat de confiance, en toute transparence.

Compte tenu de l'ampleur de cette pandémie et de toutes les polémiques engendrées au tour de l'état d'urgence sanitaire persistant, il était plus qu'urgent d'élaborer cette thèse, sous forme d'une synthèse non exhaustive des résultats des rapports des effets indésirables apparus suite à la prise en charge de la Covid-19, dans l'espoir de dissiper les quelques doutes qui planent sur certains événements néfastes susceptibles d'apparaître surtout en post vaccination.

En définitive et en vue d'améliorer le système de pharmacovigilance, il est vivement souhaitable de renforcer davantage certaines actions, notamment la consolidation de la formation des étudiants en pharmacovigilance, la sensibilisation active des professionnels de

santé et des patients pour rapporter à temps et d'une façon détaillée tous les effets indésirables, et enfin le déploiement des ressources humaines et financières nécessaires et adaptées aux besoins de chaque pays.

Résumés

Résumé :

Titre : LA PHARMACOVIGILANCE A L'ERE DE LA COVID 19, A L'EHELLE NATIONALE ET INTERNATIONALE

Auteur : Basma EL GAMAH

Directeur de thèse : Professeur Samira Serragui

Mots clés : Covid-19, Traitement, Pharmacovigilance, Vaccinovigilance

La pharmacovigilance à l'ère de la Covid-19 est une priorité internationale absolue. Plusieurs thérapies susceptibles de traiter les infections à coronavirus sont actuellement déployées dans de nombreux pays. De nouveaux médicaments ont vu le jour tel que le remdesivir, et plusieurs médicaments anciens, tels que l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir, sont également utilisés « hors AMM ». Depuis le début de décembre 2020, une campagne internationale de vaccination est en cours partout dans le monde. Dans les essais cliniques, plusieurs vaccins ont démontré des niveaux très élevés de protection contre les formes graves de la maladie, mais ces données ne cessent d'évoluer au fil des jours. L'innocuité des médicaments et des vaccins contre la Covid-19 fait l'objet d'une surveillance continue et les avantages et les risques possibles restent à l'étude, et chaque signalement est pris au sérieux. A présent, les rapports d'effets indésirables suspectés confirment le profil d'innocuité de nombreux médicaments et vaccins. Et les évènements indésirables grave restent extrêmement rares.

ملخص :

العنوان : اليقظة الدوائية في عصر كوفيد-19، وطنيا ودوليا

المؤلفة : بسمة الكامح

مديرة الأطروحة : البروفيسور سميرة السراكي

الكلمات الأساسية : كوفيد-19، العلاج، اليقظة اللقاحية، اليقظة الدوائية

اليقظة الدوائية في عصر كوفيد-19 هي أولوية دولية قصوى.

الأدوية التي قد تعالج عدوى فيروس كورونا قيد الاستخدام حالياً في العديد من البلدان.

ظهرت أدوية جديدة، مثل ريمدسفير، والعديد من الأدوية القديمة، مثل هيدروكسينكلوركين ولوبينافير/ ريتونافير، تستخدم أيضا خارج "ترخيص التسويق". منذ بداية ديسمبر 2020، بدأت حملة تلقيح دولية في جميع أنحاء العالم.

خلال التجارب السريرية، أظهرت العديد من اللقاحات مستويات عالية جداً من الحماية ضد الأشكال الحادة للمرض، ولكن هذه البيانات تتغير باستمرار مع مرور الأيام.

تتم مراقبة سلامة عقاقير ولقاحات كوفيد-19 باستمرار، وتظل الفوائد والمخاطر المحتملة قيد المراجعة، ويتم أخذ كل تقرير على محمل الجد. حالياً، تؤكد تقارير الأعراض الجانبية المشتبه بها سلامة العديد من الأدوية واللقاحات. وتبقى الأعراض الجانبية الخطيرة نادرة للغاية.

Summary :

Title : PHARMACOVIGILANCE IN THE ERA OF COVID 19, NATIONALLY AND INTERNATIONALLY

Author : Basma EL GAMAH

Thesis Director : Professor Samira Serragui

Keywords : Covid-19, Treatment, Pharmacovigilance, Vaccinovigilance

Pharmacovigilance in the era of Covid-19 is a top international priority. Several therapies that may treat coronavirus infections are currently being rolled out in many countries. New drugs have emerged, such as remdesivir, and several old drugs, such as hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, are also used “off-label”. Since the beginning of December 2020, an international vaccination campaign has been underway all over the world. In clinical trials, several vaccines have demonstrated very high levels of protection against severe forms of the disease, but these data are constantly changing. The safety of Covid-19 drugs and vaccines is continuously monitored and the possible benefits and risks remain under review, and every report is taken seriously. Now, reports of suspected adverse reactions confirm the safety profile of many drugs and vaccines. And serious adverse events remain extremely rare.

Annexes

TEXTES GENERAUX

Décret n° 2-18-879 du 15 chaabane 1442 (29 mars 2021) fixant les attributions, la composition et les modalités de fonctionnement de la Commission nationale de pharmacovigilance.

LE CHEF DU GOUVERNEMENT,

Vu la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, promulguée par le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006), notamment ses articles 6 et 14 ;

Après délibération en Conseil du gouvernement, réuni le 26 rabii II 1440 (3 janvier 2019),

DÉCRÈTE :

Chapitre premier

Attributions et composition de la Commission nationale de pharmacovigilance

ARTICLE PREMIER. – En application des dispositions de l'article 6 de la loi n°17-04 susvisée, la Commission nationale de pharmacovigilance est chargée des missions suivantes :

- recueillir les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments tels que définis à l'article 2 de la loi précitée n°17-04 et ce, postérieurement à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que sur tout usage desdits médicaments susceptible de présenter un danger pour la santé publique ;
- évaluer les informations recueillies et donner un avis au ministre de la santé sur les mesures à prendre pour anticiper, prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation des médicaments ;
- faire des recommandations au ministre de la santé pour la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché et d'interdiction de la vente d'un médicament conformément aux dispositions de l'article 14 de la loi précitée n°17-04, notamment dans le cas où l'usage dudit médicament serait susceptible de présenter un danger pour la santé publique ;
- procéder aux enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance et ce, de sa propre initiative ou à la demande du ministre de la santé ;
- réaliser des études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et ce, de sa propre initiative ou à la demande du ministre de la santé ;
- contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance ;
- contribuer à la promotion des bonnes pratiques de pharmacovigilances telles que mondialement reconnues.

En outre, le ministre de la santé peut demander l'avis de la commission sur toute question ayant trait au domaine de sa compétence.

ART. 2. – La Commission nationale de pharmacovigilance se compose des membres suivants :

1-Pour le ministère de la santé, un représentant des directions suivantes :

- la direction du médicament et de la pharmacie ;
- la direction de la réglementation et du contentieux ;
- la direction des hôpitaux et des soins ambulatoires ;
- la direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies ;

2-Pour l'administration de la défense nationale, deux représentants de l'inspection du service de santé militaire, dont un pharmacien et un épidémiologiste ;

3- Pour les établissements publics ;

- le directeur de l'Institut Pasteur du Maroc ou son représentant ;
- les directeurs des Centres hospitalo-universitaires ou leurs représentants ;

4- Pour les Ordres professionnels :

- le président du Conseil national de l'Ordre national des médecins ou son représentant ;
- le président du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens ou son représentant ;
- le président du Conseil national de l'Ordre des médecins dentistes ou son représentant ;

5- Onze membres titulaires et onze membres suppléants, nommés par le ministre de la santé pour une durée de trois ans et choisis en raison de leur compétence scientifique ou technique dont :

- quatre (4) médecins cliniciens dont au moins deux médecins généralistes ;
- trois (3) pharmacologues ou toxicologues ;
- deux (2) responsables régionaux de la pharmacovigilance ;
- un pharmacien hospitalier ;
- un épidémiologiste.

ART. 3. – Le président et le vice-président de la Commission sont désignés, parmi ses membres, par le ministre de la santé.

La Commission peut faire appel à toute personne dont l'avis lui paraît utile en raison de ses compétences scientifiques.

Chapitre II

Modalités de fonctionnement

de la Commission nationale de pharmacovigilance

ART. 4. – La Commission nationale de pharmacovigilance siège au ministère de la santé et se réunit à l'initiative de son président et chaque fois que les circonstances l'exigent.

Le président fixe l'ordre du jour de la commission qui porte sur toutes les questions en relation avec son mandat et convoque ses membres quinze (15) jours au moins avant la date prévue pour la réunion. Cette convocation est accompagnée de l'ordre du jour de la réunion.

Toutefois, en cas d'urgence, la Commission se réunit sur convocation de son président et ce, sans délai.

ART. 5. – La Commission délibère valablement lorsque la moitié au moins de ses membres sont présents ou représentés.

Si ce quorum n'est pas atteint, la Commission se réunit à nouveau dans un délai maximum de 10 jours et délibère valablement quel que soit le nombre des membres présents ou représentés.

La Commission prend ses décisions à la majorité des voix des membres présents ou représentés. En cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante.

ART. 6. – La Commission nationale de pharmacovigilance établit son règlement intérieur lors de sa première réunion qu'elle soumet à l'approbation du ministre de la santé.

ART. 7. – Les membres de la Commission ainsi que toute personne appelée à assister à ses travaux sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne tout fait ou document dont ils ont eu connaissance en cette qualité. Ils doivent s'abstenir d'y siéger au cas où ils auraient un intérêt direct ou indirect, même par personne interposée, en relation avec l'un des points inscrits à l'ordre du jour et en avisant le président. A cet effet, les membres de la Commission sont tenus, au début de chaque réunion, de signer une déclaration d'absence de conflits d'intérêts dont le modèle est fixé par le ministre de la santé.

Les conclusions de la Commission sont consignées dans des procès-verbaux signés par ses membres et envoyés, sans délais, au ministre de la santé.

ART. 8. – La Commission peut créer tout comité technique spécialisé pour traiter de questions particulières en relation avec son mandat.

La composition, les missions ainsi que les modalités de fonctionnement des comités techniques spécialisés sont fixés dans le règlement intérieur prévu à l'article 6 ci-dessus.

ART. 9. – Le secrétariat de la Commission nationale de pharmacovigilance est assuré par la direction du médicament et de la pharmacie relevant du ministère de la santé.

Il est chargé d'apporter l'aide scientifique, administrative et matérielle nécessaire au bon fonctionnement de la Commission et à la conduite de ses enquêtes sur le terrain.

ART. 10. – La pharmacovigilance des médicaments à usage vétérinaire demeure soumise à la procédure en vigueur à la date de publication du présent décret et ce, jusqu'à l'édiction d'une procédure spécifique à cette catégorie de médicaments.

ART. 11. – Le ministre de la santé est chargé de l'exécution du présent décret qui sera publié au *Bulletin officiel*.

Fait à Rabat, le 15 chaabane 1442 (29 mars 2021).

SAAD DINE EL OTMANI.

Pour contreséing :
Le ministre de la santé,
KHALID AIT TALEB.

Le texte en langue arabe a été publié dans l'édition générale du « Bulletin officiel » n° 6980 du 9 ramadan 1442 (22 avril 2021).

Arrêté du ministre de l'économie, des finances et de la réforme de l'administration n° 195-21 du 14 jourmada II 1442 (28 janvier 2021) relatif à l'émission des bons du Trésor par voie d'adjudication.

LE MINISTRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE LA RÉFORME DE L'ADMINISTRATION,

Vu la loi de finances n° 65-20 pour l'année budgétaire 2021 promulguée par le dahir n° 1-20-90 du 1^{er} jourmada I 1442 (16 décembre 2020), notamment ses articles 37 et 38 ;

Vu le décret n° 2-20-723 du 1^{er} jourmada I 1442 (16 décembre 2020) portant délégation de pouvoir au ministre de l'économie, des finances et de la réforme de l'administration, en matière d'emprunts intérieurs et de recours à tout autre instrument financier, notamment son article premier,

ARRÊTE :

ARTICLE PREMIER. – Sur l'autorisation d'emprunter prévue par les articles 37 et 38 de la loi de finances susvisée n° 65-20, des émissions des bons du Trésor par voie d'adjudication sont ouvertes durant l'année budgétaire 2021.

ART. 2. – Toute personne physique résidente ou non résidente ou personne morale, ayant son siège social au Maroc ou à l'étranger peut soumissionner aux adjudications des bons du Trésor.

ART. 3. – Les bons de Trésor d'une valeur nominale unitaire de 100.000 dirhams sont émis pour :

- des maturités très courtes (entre 7 jours et 45 jours) ;
- des maturités courtes (13, 26, 52 semaines et 2 ans) ; et
- des maturités moyennes et longues (5, 10, 15, 20 et 30 ans et plus).

ART. 4. – Le Trésor peut émettre des bons à 52 semaines à coupon d'une durée égale ou supérieure à une année, n'excédant pas deux ans et des bons à 2 ans et plus avec un premier coupon d'une durée inférieure, égale ou supérieure à une année, n'excédant pas deux ans.

ART. 5. – Les bons du Trésor sont émis à taux fixe ou à taux révisable ou sont indexés sur l'inflation.

ART. 6. – Les bons du Trésor sont négociables sur le marché secondaire de gré à gré ou à travers la plateforme électronique désignée à cet effet par la direction du Trésor et des finances extérieures.

ART. 7. – Les dates d'émission et de règlement des bons du Trésor ainsi que leur caractéristiques y compris la date de règlement du premier coupon sont portées, en temps utile, à la connaissance des investisseurs.

ART. 8. – Hormis les bons du Trésor à très court terme qui peuvent être émis hors calendrier, les adjudications des bons du Trésor ont lieu selon la périodicité suivante :

- le premier et le troisième mardi de chaque mois, et l'avant dernier mardi dans le cas où le mois comporte 5 mardis, pour les bons à 13 semaines, 52 semaines et 2 ans ;
- le deuxième mardi, pour les bons à 26 semaines, 52 semaines, 5 ans et 15 ans ;



ATTESTATION DE PARTICIPATION

délivrée à

**BASMA
EL GAMAH**

attestant de sa participation au cours "Pharmacovigilance des vaccins anti-Covid-19", organisé du 29 Septembre au 5 Octobre 2021, par l'Organisation Mondiale de la Santé, le Ministère de la Santé du Maroc, et le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc, centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le renforcement des pratiques de la Pharmacovigilance

Pr. Rachida Soulaymani

DIRECTRICE DU CENTRE ANTI POISON
ET DE PHARMACOVIGILANCE DU
MAROC

Le 13 Octobre 2021

202110056

Bibliographie

- [1] « CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf ».
- [2] « 2020_04_23_Maladie_Expert.pdf ». Consulté le: 7 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/2020_04_23_Maladie_Expert.pdf
- [3] « 20200211-sitrep-22-ncov.pdf ». Consulté le: 25 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
- [4] H. Yang et Z. Rao, « Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 19, n° 11, p. 685-700, nov. 2021, doi: 10.1038/s41579-021-00630-8.
- [5] « Nucleotide sequence (gb) ». Consulté le: 30 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?db=nucleotide&retmode=gb&rettype=text&id=1798174254>
- [6] « Structure du virus COVID-19; Anatomie du : illustration de stock 1854731590 », *Shutterstock.com*. <https://www.shutterstock.com/image-illustration/covid19-virus-structure-sarscov2-anatomy-pandemic-1854731590> (consulté le 3 décembre 2021).
- [7] A. Wartecki et P. Rzymiski, « On the Coronaviruses and Their Associations with the Aquatic Environment and Wastewater », *Water*, vol. 12, n° 6, Art. n° 6, juin 2020, doi: 10.3390/w12061598.
- [8] « PubMed Central Full Text PDF ». Consulté le: 14 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378507/pdf/main.pdf>
- [9] « Springer Full Text PDF ». Consulté le: 14 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%252Fs10096-020-04138-6.pdf>
- [10] CDC, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *Centers for Disease Control and Prevention*, 11 février 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html> (consulté le 23 décembre 2021).
- [11] « Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports ». <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (consulté le 23 décembre 2021).

- [12] P. R. Cohen et V. Hentgen, « Focus covid – Physiopathologie de l’infection à SARS-CoV-2 et de la Covid-19 », *L’Information Dentaire*. <https://www.information-dentaire.fr/formations/focus-covid-physiopathologie-de-l-infection-a-sars-cov-2-et-de-la-covid-19/> (consulté le 14 janvier 2022).
- [13] « Timeline of ECDC’s response to COVID-19 », *European Centre for Disease Prevention and Control*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/timeline-ecdc-response> (consulté le 13 janvier 2022).
- [14] « Snapshot ». Consulté le: 13 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/timeline-ecdc-response>
- [15] A. Agarwal *et al.*, « A living WHO guideline on drugs for covid-19 », *BMJ*, vol. 370, p. m3379, sept. 2020, doi: 10.1136/bmj.m3379.
- [16] « THALIDOMIDE CELGENE 50 mg gél », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/thalidomide-celgene-50-mg-gel-91836.html> (consulté le 18 janvier 2022).
- [17] « Définitions : phocomélie - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/phocom%C3%A9lie/60308> (consulté le 18 janvier 2022).
- [18] Weltgesundheitsorganisation et Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Éd., *The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*. Geneva: WHO [u.a.], 2002.
- [19] « The importance of pharmacovigilance ». <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-42493> (consulté le 28 mars 2022).
- [20] « Pharmacie.ma : tout savoir sur le médicament et la pharmacie ». https://pharmacie.ma/page/116/pharmacovigilance-reflexion_sur_les_effets_indesirables_des_medicaments (consulté le 28 mars 2022).
- [21] « pharmacovigilance_assurer_la_securite-demploi-des_medicaments.pdf ». Consulté le: 19 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/pharmacovigilance_assurer_la_securite-demploi-des_medicaments.pdf

- [22] E. Montané et J. Santesmases, « Reacciones adversas a medicamentos », *Med. Clínica*, vol. 154, n° 5, p. 178-184, mars 2020, doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
- [23] U. M. Centre, « Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring ». <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/member-countries/> (consulté le 19 janvier 2022).
- [24] U. M. Centre, « Uppsala Monitoring Centre ». <https://who-umc.org/> (consulté le 21 janvier 2022).
- [25] P. Updated, « WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology », *Norwegian Institute of Public Health*. <https://www.fhi.no/en/hn/drug/who-collaborating-centre-for-drug-statistics-methodology/> (consulté le 30 avril 2022).
- [26] « Rabat Collaborating Center ». <https://rcc-pv.ma/> (consulté le 21 janvier 2022).
- [27] « The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb ». <https://www.lareb.nl/en/pages/about-lareb> (consulté le 1 mai 2022).
- [28] « Pharmacovigilance Programme of India ». http://www.ipc.gov.in/PvPI/pv_home.html (consulté le 21 janvier 2022).
- [29] « Organisation du Système National de Pharmacovigilance.pdf ». Consulté le: 25 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/SYSTEMEDESANTEETOFFREDESAINS/Organisation%20du%20Syst%C3%A8me%20National%20de%20Pharmacovigilance.pdf>
- [30] R. L. Cherkaoui, « CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE », p. 48.
- [31] « commission-de-pharmacovigilance.pdf ». Consulté le: 11 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/commission-de-pharmacovigilance.pdf>
- [32] « COVID19 : un essai européen et un essai mondial pour évaluer plusieurs stratégies thérapeutiques », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/24532-covid-19-un-essai-europeen-et-un-essai-mondial-pour-evaluer-plusieurs-strategies-therapeutiques.html> (consulté le 10 mars 2022).

- [33] « 2021_12_21_Xevudy-H-5676-RCP.pdf ». Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.xevudy.eu/content/dam/cf-pharma/xevudy/master/pdf/2021%2012%2021_Xevudy-H-5676-RCP.pdf
- [34] « download.pdf ». Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/149534/download>
- [35] EMA, « Xevudy », *European Medicines Agency*, 15 décembre 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy> (consulté le 16 mai 2022).
- [36] « Evusheld rcp.pdf ».
- [37] « 20211214-aap-annexes-evusheld-anism-rcp-etiquetage-et-notice-20211203.pdf ». Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://anm.sante.fr/uploads/2021/12/14/20211214-aap-annexes-evusheld-anism-rcp-etiquetage-et-notice-20211203.pdf>
- [38] « download.pdf ». Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
- [39] « Prevention of SARS-CoV-2 », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/> (consulté le 10 mars 2022).
- [40] EMA, « Evusheld », *European Medicines Agency*, 22 mars 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld> (consulté le 16 mai 2022).
- [41] O. of the Commissioner, « Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 that Retains Activity Against Omicron Variant », *FDA*, 15 février 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-monoclonal-antibody-treatment-covid-19-retains> (consulté le 10 mars 2022).
- [42] « REGEN-COV® (casirivimab and imdevimab) Usage Revisions », *REGEN-COV*. <https://www.regencov.com/> (consulté le 10 mars 2022).
- [43] EMA, « EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab) », *European Medicines Agency*, 26 février 2021.

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab> (consulté le 16 mai 2022).
- [44] « Statement on the Emergency Use Authorization of Bamlanivimab ». <https://www.idsociety.org/news--publications-new/articles/2020/statement-on-the-emergency-use-authorization-of-bamlanivimab/> (consulté le 10 mars 2022).
- [45] O. of the Commissioner, « Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab », *FDA*, 19 avril 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab> (consulté le 10 mars 2022).
- [46] E. Sagonowsky, « Lilly’s COVID-19 antibody combo cleared for nationwide use as feds say it can tackle the dominant delta variant », *Fierce Pharma*, 3 septembre 2021. <https://www.fiercepharma.com/pharma/lilly-s-covid-19-antibody-combo-cleared-for-nationwide-use-as-feds-say-it-can-tackle-delta> (consulté le 10 mars 2022).
- [47] « statement-on-anti-sars-cov-2--12-23-2021.pdf ». Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/archive/statement-on-anti-sars-cov-2--12-23-2021.pdf>
- [48] O. of the Commissioner, « Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant », *FDA*, 25 janvier 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron> (consulté le 10 mars 2022).
- [49] « A living WHO guideline on drugs for covid-19 | The BMJ ». <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379> (consulté le 10 mars 2022).
- [50] D. Zeraatkar *et al.*, « Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: A systematic review and network meta-analysis ». medRxiv, p. 2021.07.05.21259867, 7 juillet 2021. doi: 10.1101/2021.07.05.21259867.
- [51] C. for D. E. and Research, « Statement on Leronlimab », *FDA*, mai 2021, Consulté le: 23 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/statement-leronlimab>

- [52] « The Covid-19 Plasma Boom Is Over. What Did We Learn From It? - The New York Times ». <https://www.nytimes.com/2021/04/17/health/covid-convalescent-plasma.html?searchResultPosition=3> (consulté le 10 mars 2022).
- [53] « A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031304> (consulté le 10 mars 2022).
- [54] « NIH halts trial of COVID-19 convalescent plasma in emergency department patients with mild symptoms », *National Institutes of Health (NIH)*, 2 mars 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-trial-covid-19-convalescent-plasma-emergency-department-patients-mild-symptoms> (consulté le 10 mars 2022).
- [55] O. of the Commissioner, « FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data », *FDA*, mai 2021, Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>
- [56] « WHO advises against use of convalescent plasma for covid-19 | BMJ ». <https://www.bmj.com/company/newsroom/who-advises-against-use-of-convalescent-plasma-for-covid-19/> (consulté le 10 mars 2022).
- [57] D. J. Sullivan *et al.*, « Randomized Controlled Trial of Early Outpatient COVID-19 Treatment with High-Titer Convalescent Plasma ». medRxiv, p. 2021.12.10.21267485, 21 décembre 2021. doi: 10.1101/2021.12.10.21267485.
- [58] N. Clementi *et al.*, « Interferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection », *J. Infect. Dis.*, vol. 222, n° 5, p. 722-725, août 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa350.
- [59] K. H. Dinno *et al.*, « A mouse-adapted SARS-CoV-2 model for the evaluation of COVID-19 medical countermeasures », *BioRxiv Prepr. Serv. Biol.*, p. 2020.05.06.081497, mai 2020, doi: 10.1101/2020.05.06.081497.
- [60] P. D. Monk *et al.*, « Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial », *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, n° 2, p. 196-206, févr. 2021, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7.

- [61] « Investors - Synairgen ». <https://www.synairgen.com/investors/investor-news> (consulté le 10 mars 2022).
- [62] « NIH clinical trial testing remdesivir plus interferon beta-1a for COVID-19 treatment begins », *National Institutes of Health (NIH)*, 6 août 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-testing-remdesivir-plus-interferon-beta-1a-covid-19-treatment-begins> (consulté le 10 mars 2022).
- [63] A. C. Kalil *et al.*, « Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial », *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, n° 12, p. 1365-1376, déc. 2021, doi: 10.1016/S2213-2600(21)00384-2.
- [64] « Antiviral Therapy Summary Recommendations », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/summary-recommendations/> (consulté le 10 mars 2022).
- [65] « Covid-19 : mise à disposition du traitement Paxlovid® - Communications - Ordre National des Pharmaciens ». <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Covid-19-mise-a-disposition-du-traitement-Paxlovid-R> (consulté le 10 mars 2022).
- [66] « F.D.A. Clears Pfizer's Covid Pill for High-Risk Patients 12 and Older - The New York Times ». <https://www.nytimes.com/2021/12/22/health/pfizer-covid-pill-fda-paxlovid.html> (consulté le 10 mars 2022).
- [67] « Nonhospitalized Adults: Therapeutic Management », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/> (consulté le 10 mars 2022).
- [68] EMA, « Paxlovid », *European Medicines Agency*, 24 janvier 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> (consulté le 16 mai 2022).
- [69] « veklury-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf

- [70] « Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764> (consulté le 10 mars 2022).
- [71] C. D. Spinner *et al.*, « Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 324, n° 11, p. 1048-1057, sept. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.16349.
- [72] « F.D.A. Approves Remdesivir as First Drug to Treat Covid-19 - The New York Times ». <https://www.nytimes.com/2020/10/22/us/remdesivir-fda-approved.html?searchResultPosition=1> (consulté le 10 mars 2022).
- [73] « Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184> (consulté le 10 mars 2022).
- [74] « Molnupiravir », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/> (consulté le 10 mars 2022).
- [75] « SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801 | Nature ». <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03312-w> (consulté le 10 mars 2022).
- [76] R. M. Cox, J. D. Wolf, et R. K. Plemper, « Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets », *Nat. Microbiol.*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, janv. 2021, doi: 10.1038/s41564-020-00835-2.
- [77] Merck Sharp & Dohme Corp., « A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-4482 for the Prevention of COVID-19 (Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 Infection With Symptoms) in Adults Residing With a Person With COVID-19 », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939428), Clinical trial registration NCT04939428, mars 2022. Consulté le: 9 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939428>
- [78] « Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Progress of Clinical Development Program for Molnupiravir, an Investigational Oral Therapeutic for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 », 15 avril 2021. <https://www.businesswire.com/news/home/20210415005258/en/Merck-and-Ridgeback-Biotherapeutics-Provide-Update-on-Progress-of-Clinical-Development->

Program-for-Molnupiravir-an-Investigational-Oral-Therapeutic-for-the-Treatment-of-Mild-to-Moderate-COVID-19 (consulté le 10 mars 2022).

- [79] « Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVE-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At Risk Adults With Mild-to-Moderate COVID-19 - Merck.com ». <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/> (consulté le 10 mars 2022).
- [80] « Merck and Ridgeback's Molnupiravir, an Oral COVID-19 Antiviral Medicine, Receives First Authorization in the World », *Merck.com*. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-an-oral-covid-19-antiviral-medicine-receives-first-authorization-in-the-world/> (consulté le 10 mars 2022).
- [81] « Merck's Covid Pill Might Pose Risks for Pregnant Women - The New York Times ». <https://www.nytimes.com/2021/12/13/health/merck-covid-pill-pregnancy-risk.html> (consulté le 10 mars 2022).
- [82] « France cancels order for Merck's COVID-19 antiviral drug | Reuters ». <https://www.reuters.com/world/europe/france-cancels-order-mercks-covid-19-antiviral-drug-2021-12-22/> (consulté le 10 mars 2022).
- [83] EMA, « COVID-19 treatments: under evaluation », *European Medicines Agency*, 18 février 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-under-evaluation> (consulté le 16 mai 2022).
- [84] « Merck and Ridgeback's Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral COVID-19 Medicine, Demonstrated Activity Against Omicron Variant in In Vitro Studies », *Merck.com*. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-covid-19-medicine-demonstrated-activity-against-omicron-variant-in-in-vitro-studies/> (consulté le 10 mars 2022).
- [85] « Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 - International Journal of Infectious Diseases ». [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)32273-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32273-6/fulltext) (consulté le 11 mars 2022).

- [86] « Full Text PDF ». Consulté le: 11 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.thelancet.com/article/S2352396421004576/pdf>
- [87] « Appili Therapeutics Provides Update on Phase 3 PRESECO Clinical Trial Evaluating Avigan®/Reeqonus™ », *Appili* - *LIVE*. <https://www.appilitherapeutics.com/newsfeed/Appili-Therapeutics-Provides-Update-on-Phase-3-PRESECO-Clinical-Trial-Evaluating-Avigan%C2%AE%2FReeqonus%E2%84%A2> (consulté le 11 mars 2022).
- [88] J. Liu *et al.*, « Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro », *Cell Discov.*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, mars 2020, doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
- [89] C. for D. E. and Research, « FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems », *FDA*, juin 2020, Consulté le: 21 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
- [90] « WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 ». <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> (consulté le 21 mars 2022).
- [91] « Coronavirus : Pays où l'hydroxychloroquine est recommandée – IHU ». <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-pays-ou-lhydroxychloroquine-est-recommandee/> (consulté le 21 mars 2022).
- [92] « The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011> (consulté le 11 mars 2022).
- [93] O. of the Commissioner, « Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19 », *FDA*, janv. 2022, Consulté le: 11 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>

- [94] « EMA says ivermectin should not be used for COVID-19 ». <https://www.thepharmaletter.com/article/ema-says-ivermectin-should-not-be-used-for-covid-19> (consulté le 11 mars 2022).
- [95] K. Jansen, « Nationwide Clinical Study Expands Platform to Test Medications to Treat Mild-to-Moderate COVID-19 », *DCRI*, 10 août 2021. <https://dcri.org/activ-6-study/> (consulté le 11 mars 2022).
- [96] Reuters, « Ivermectin ineffective in preventing severe COVID-19-study », *Reuters*, 18 février 2022. Consulté le: 11 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/ivermectin-ineffective-preventing-severe-covid-19-study-2022-02-18/>
- [97] « Therapeutics and COVID-19: living guideline ». <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1> (consulté le 1 mars 2022).
- [98] « Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 8, p. 693-704, févr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [99] « Corticosteroids », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/> (consulté le 22 mars 2022).
- [100] « NHS England » COVID treatment developed in the NHS saves a million lives ». <https://www.england.nhs.uk/2021/03/covid-treatment-developed-in-the-nhs-saves-a-million-lives/> (consulté le 22 mars 2022).
- [101] « Covid-19 roundup: Eli Lilly's RA drug gets solo OK from FDA; Emergent gets greenlight to resume manufacturing at Bayview site – Endpoints News ». <https://endpts.com/covid-19-roundup-eli-lillys-ra-drug-gets-solo-ok-from-fda-emergent-gets-greenlight-to-resume-manufacturing-at-bayview-site/> (consulté le 22 mars 2022).
- [102] « Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs ». <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (consulté le 18 avril 2022).
- [103] E. J. Lenze *et al.*, « Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 324, n° 22, p. 2292-2300, déc. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.22760.

- [104] « Full Text PDF ». Consulté le: 23 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.thelancet.com/article/S2214109X21004484/pdf>
- [105] « Hospitalized Adults: Therapeutic Management », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/hospitalized-adults-figure/> (consulté le 22 mars 2022).
- [106] « Colchicine: an ancient drug with novel applications - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812812/> (consulté le 23 mars 2022).
- [107] C. for D. E. and Research, « Colchicine (marketed as Colcrys) Information », *FDA*, mars 2018, Consulté le: 23 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/colchicine-marketed-colcrys-information>
- [108] A. Z. Reyes *et al.*, « Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 80, n° 5, p. 550-557, mai 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174.
- [109] « Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19 | medRxiv ». <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1> (consulté le 23 mars 2022).
- [110] R. C. Group *et al.*, « Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial ». medRxiv, p. 2021.05.18.21257267, 18 mai 2021. doi: 10.1101/2021.05.18.21257267.
- [111] « PRINCIPLE COVID-19 treatments trial widens to under 50s and adds colchicine — PRINCIPLE Trial ». Consulté le: 23 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.principletrial.org/news/principle-covid-19-treatments-trial-widens-to-under-50s-adds-colchicine>
- [112] « Colchicine », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/colchicine/> (consulté le 23 mars 2022).
- [113] « Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The

- INSPIRATION Randomized Clinical Trial | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network ».
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829?utm_CAPMaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.4152 (consulté le 23 mars 2022).
- [114] « Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients », *National Institutes of Health (NIH)*, 22 janvier 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/full-dose-blood-thinners-decreased-need-life-support-improved-outcome-hospitalized-covid-19-patients> (consulté le 23 mars 2022).
- [115] « Supplements », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/> (consulté le 23 mars 2022).
- [116] S. Thomas *et al.*, « Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial », *JAMA Netw. Open*, vol. 4, n° 2, p. e210369, févr. 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369.
- [117] J. J. Name, A. C. R. Souza, A. R. Vasconcelos, P. S. Prado, et C. P. M. Pereira, « Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity », *Front. Nutr.*, vol. 7, p. 606398, 2020, doi: 10.3389/fnut.2020.606398.
- [118] « Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial - The Lancet Respiratory Medicine ». [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00177-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00177-6/fulltext) (consulté le 23 mars 2022).
- [119] « Cell-Based Therapy », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/cell-based-therapy/> (consulté le 23 mars 2022).
- [120] « FDA Warns About Stem Cell Therapies | FDA ». <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-warns-about-stem-cell-therapies> (consulté le 23 mars 2022).

- [121] H. K. Siddiqi et M. R. Mehra, « COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 39, n° 5, p. 405-407, mai 2020, doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- [122] EMA, « COVID-19 treatments », *European Medicines Agency*, 18 février 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments> (consulté le 23 mars 2022).
- [123] EMA, « COVID-19: latest updates », *European Medicines Agency*, 11 avril 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates> (consulté le 23 mars 2022).
- [124] G. P. R. FACC MD, FAHA, « RANdomized Clinical Trial in COvid19 Patients to Assess the Efficacy of the Transmembrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) Inhibitor NAFamostat (RACONA Study) », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04352400, juin 2021. Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04352400>
- [125] A. Isaacs et J. Lindenmann, « Virus interference. I. The interferon », *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, vol. 147, n° 927, p. 258-267, sept. 1957, doi: 10.1098/rspb.1957.0048.
- [126] K. G. Lokugamage *et al.*, « Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV ». *bioRxiv*, p. 2020.03.07.982264, 13 juillet 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
- [127] E. Quiros Roldan, G. Biasiotto, P. Magro, et I. Zanella, « The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? », *Pharmacol. Res.*, vol. 158, p. 104904, août 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104904.
- [128] « WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1-eng.pdf ».
- [129] « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines », p. 393.
- [130] « Prioritization of Therapeutics », *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prioritization-of-therapeutics/> (consulté le 7 avril 2022).

- [131] N. D. Caputo, R. J. Strayer, et R. Levitan, « Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic », *Acad. Emerg. Med. Off. J. Soc. Acad. Emerg. Med.*, vol. 27, n° 5, p. 375-378, mai 2020, doi: 10.1111/acem.13994.
- [132] « coopération en santé 2020.pdf ». Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Documents/2022/03/coop%C3%A9ration%20en%20sant%C3%A9%202020.pdf>
- [133] « Covid-19 Prise en charge thérapeutique des cas confirmés (23mars2020).pdf ». Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20\(23mars2020\).pdf](http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20(23mars2020).pdf)
- [134] « Activités ». <https://www.sante.gov.ma/Pages/activites.aspx> (consulté le 23 mars 2022).
- [135] U. M. Centre, « How to capture ICSRs for COVID-19 treatments ». <https://who-umc.org/covid-19/how-to-report-icsrs-for-covid-19-treatments/> (consulté le 24 mars 2022).
- [136] A. Hegerius, « Uppsala Monitoring Centre », p. 34.
- [137] « COVID19-PV-update13.pdf ». Consulté le: 24 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/COVID19-PV-update13.pdf?ua=1>
- [138] U. M. Centre, « VigiBase: WHO's global database signalling harm and pointing to safer use ». <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-who-s-global-database/> (consulté le 26 mars 2022).
- [139] « 400022_625004XF1022_2_00G.pdf ». Consulté le: 24 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/400022_625004XF1022_2_00G.pdf
- [140] R. J. Kaur *et al.*, « Favipiravir Use in COVID-19: Analysis of Suspected Adverse Drug Events Reported in the WHO Database », *Infect. Drug Resist.*, vol. 13, p. 4427-4438, déc. 2020, doi: 10.2147/IDR.S287934.

- [141] « WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-fre.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334337/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-fre.pdf>
- [142] « WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332437/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf>
- [143] « veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf
- [144] « COVID19-PV-update11.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/COVID19-PV-update11.pdf>
- [145] EMA, « Treatments and vaccines for COVID-19 », *European Medicines Agency*, 11 avril 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19> (consulté le 26 mars 2022).
- [146] U. M. Centre, « About VigiBase ». <https://who-umc.org/vigibase/> (consulté le 24 mars 2022).
- [147] « Kevzara 150 mg solution for injection in pre-filled syringe - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) ». <https://www.medicines.org.uk/emc/product/762> (consulté le 26 mars 2022).
- [148] « Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study - Tao - 2021 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26444> (consulté le 26 mars 2022).
- [149] « Quinoric 200mg Film-Coated Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) ». <https://www.medicines.org.uk/emc/product/477/smpc> (consulté le 26 mars 2022).
- [150] « 050742s026lbl.pdf ». Consulté le: 27 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf

- [151] « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0292147.htm> (consulté le 27 mars 2022).
- [152] « Actualité - Suivi des effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 en date du 07/08/2021 - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/suivi-des-effets-indesirables-des-medicaments-utilises-dans-la-prise-en-charge-de-la-covid-19-en-date-du-07-08-2021> (consulté le 27 mars 2022).
- [153] « 20211102-rapport-enquete-covid-dijon-n024.pdf ».
- [154] « 20211102-fiche-covid-suivi-des-ei-08-10-2021-2.pdf ».
- [155] « Signalement-sante.gouv.fr - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/> (consulté le 27 mars 2022).
- [156] « 3-COVID-19 Bulletin épidémiologique (30-06-2020).pdf ». Consulté le: 19 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.sante.gov.ma/Publications/Bulletin_epidmiologique/3-COVID-19%20%20Bulletin%20%C3%A9pid%20miologique%20\(30-06-2020\).pdf](https://www.sante.gov.ma/Publications/Bulletin_epidmiologique/3-COVID-19%20%20Bulletin%20%C3%A9pid%20miologique%20(30-06-2020).pdf)
- [157] P. R. S. Bencheikh, « Le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc face à la pandémie du Covid-19 », p. 16.
- [158] « Vaccin contre la Covid-19 | Fiche santé HCL ». <https://www.chu-lyon.fr/vaccin-contre-la-covid-19> (consulté le 31 mars 2022).
- [159] EMA, « Comirnaty », *European Medicines Agency*, 21 décembre 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> (consulté le 27 mars 2022).
- [160] « Pfizer's Early Data Shows Coronavirus Vaccine Is More Than 90% Effective - The New York Times ». <https://www.nytimes.com/2020/11/09/health/covid-vaccine-pfizer.html?smid=tw-share> (consulté le 27 mars 2022).
- [161] « Pfizer and BioNTech Receive U.S. FDA Emergency Use Authorization of COVID-19 Vaccine Booster for Individuals 12 Years of Age and Older | Pfizer ». <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-us-fda-emergency-use-0> (consulté le 27 mars 2022).

- [162] « Moderna - Moderna Receives Full U.S. FDA Approval for COVID-19 Vaccine Spikevax ». <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Receives-Full-U.S.-FDA-Approval-for-COVID-19-Vaccine-Spikevax/default.aspx> (consulté le 28 mars 2022).
- [163] EMA, « Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) », *European Medicines Agency*, 25 janvier 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> (consulté le 28 mars 2022).
- [164] « Russian Direct Investment Fund ». https://rdif.ru/Eng_fullNews/7287/ (consulté le 28 mars 2022).
- [165] R. Robbins, S. Nolen, S. LaFraniere, et N. Weiland, « J.&J. Pauses Production of Its Covid Vaccine Despite Persistent Need », *The New York Times*, 8 février 2022. Consulté le: 28 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2022/02/08/business/johnson-johnson-covid-vaccine.html>
- [166] O. of the Commissioner, « Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Janssen COVID-19 Vaccine to Certain Individuals », *FDA*, 5 mai 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-janssen-covid-19-vaccine-certain-individuals> (consulté le 6 mai 2022).
- [167] « Novavax and Serum Institute of India Receive Emergency Use Authorization for COVID-19 Vaccine in India - Dec 28, 2021 ». <https://ir.novavax.com/2021-12-28-Novavax-and-Serum-Institute-of-India-Receive-Emergency-Use-Authorization-for-COVID-19-Vaccine-in-India> (consulté le 28 mars 2022).
- [168] « Novavax and Serum Institute of India File for Emergency Use Authorization of Novavax' COVID-19 Vaccine in South Africa - Jan 10, 2022 ». <https://ir.novavax.com/2022-01-10-Novavax-and-Serum-Institute-of-India-File-for-Emergency-Use-Authorization-of-Novavax-COVID-19-Vaccine-in-South-Africa> (consulté le 28 mars 2022).
- [169] « Novavax COVID-19 vaccine Nuvaxovid approved by MHRA », *GOV.UK*. <https://www.gov.uk/government/news/novavax-covid-19-vaccine-nuvaxovid-approved-by-mhra> (consulté le 28 mars 2022).

- [170] EMA, « EMA recommends Nuvaxovid for authorisation in the EU », *European Medicines Agency*, 20 décembre 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu> (consulté le 28 mars 2022).
- [171] « WHO lists 9th COVID-19 vaccine for emergency use with aim to increase access to vaccination in lower-income countries ». <https://www.who.int/news/item/17-12-2021-who-lists-9th-covid-19-vaccine-for-emergency-use-with-aim-to-increase-access-to-vaccination-in-lower-income-countries> (consulté le 28 mars 2022).
- [172] « Novavax Submits Request to the U.S. FDA for Emergency Use Authorization of COVID-19 Vaccine - Jan 31, 2022 ». <https://ir.novavax.com/2022-01-31-Novavax-Submits-Request-to-the-U-S-FDA-for-Emergency-Use-Authorization-of-COVID-19-Vaccine> (consulté le 28 mars 2022).
- [173] « Sinopharm crosses “critical threshold” on vaccines - Chinadaily.com.cn ». <https://www.chinadaily.com.cn/a/202109/27/WS61510727a310cdd39bc6baae.html> (consulté le 28 mars 2022).
- [174] « Peru, Morocco to test China Sinopharm’s COVID-19 vaccine in Phase 3 trial », *Reuters*, 20 août 2020. Consulté le: 28 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinopharm-idUSKCN25G0G9>
- [175] « UAE announces emergency approval for use of COVID-19 vaccine », *Reuters*, 14 septembre 2020. Consulté le: 28 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-emirates-vaccine-idUSKBN2652OM>
- [176] « SINOVAC科兴：为人类消除疾病提供疫苗 ».
<http://www.sinovac.com/news/shownews.php?id=1282> (consulté le 28 mars 2022).
- [177] « WHO approves Sinovac coronavirus vaccine for emergency use, second Chinese treatment to win designation | South China Morning Post ». <https://www.scmp.com/news/china/science/article/3135677/who-approves-sinovac-biotechs-covid-19-vaccine-emergency-use> (consulté le 28 mars 2022).
- [178] « Covaxin: WHO approves India Covid vaccine for emergency use - BBC News ». <https://www.bbc.com/news/world-asia-india-58800168> (consulté le 28 mars 2022).

- [179] O. of the Commissioner, « Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine », *FDA*, févr. 2022, Consulté le: 28 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
- [180] « Moderna Announces Longer Shelf Life for its COVID-19 Vaccine Candidate at Refrigerated Temperatures ». <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2020/Moderna-Announces-Longer-Shelf-Life-for-its-COVID-19-Vaccine-Candidate-at-Refrigerated-Temperatures-11-16-2020/default.aspx> (consulté le 28 mars 2022).
- [181] « Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines | CDC », 24 février 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/index.html> (consulté le 28 mars 2022).
- [182] « COVID-19 Vaccination Federal Retail Pharmacy Partnership Program | CDC », 21 mars 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/retail-pharmacy-program/index.html> (consulté le 28 mars 2022).
- [183] « COVID-19 Vaccine Data Systems | CDC », 11 février 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/reporting/index.html> (consulté le 28 mars 2022).
- [184] J. Covid, « MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT », p. 31.
- [185] « Sputnik V - MesVaccins.net ». <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/670-sputnik-v> (consulté le 28 mars 2022).
- [186] K. S. Lankinen, S. Pastila, T. Kilpi, H. Nohynek, P. H. Mäkelä, et P. Olin, « Vaccinovigilance in Europe--need for timeliness, standardization and resources. », *Bull. World Health Organ.*, vol. 82, n° 11, p. 828-835, nov. 2004.
- [187] « Les bases de la sécurité des vaccins », *OpenWHO*. <https://openwho.org/courses/bases-securite-vaccins> (consulté le 31 mars 2022).
- [188] « Vaccinovigilance - CAPM Plateforme ». <https://www.capm-sante.ma/vsn> (consulté le 5 mai 2022).

- [189] « aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf ». Consulté le: 31 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf
- [190] Organisation mondiale de la Santé, *Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables*, 2016 update. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2015. Consulté le: 31 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>
- [191] « aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf ». Consulté le: 31 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/aide_mem_causal_assmt_FR_Aug2015.pdf
- [192] « Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Our World in Data ». https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL (consulté le 31 mars 2022).
- [193] « Anaphylaxie - Immunologie; troubles allergiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/r%C3%A9actions-allergiques,-auto-immunes-et-autres-r%C3%A9actions-d-hypersensibilit%C3%A9/anaphylaxie> (consulté le 31 mars 2022).
- [194] « 20220211-covid-ei-pfizer-ps.pdf ».
- [195] « Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) », *Brighton Collaboration*, 9 mai 2019. <https://brightoncollaboration.us/speac/> (consulté le 31 mars 2022).
- [196] « WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1-fre.pdf ». Consulté le: 31 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344943/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [197] Z. Laura, « Stratégie de vaccination contre la Covid-19 », p. 102, 2020.
- [198] « Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults: Suspected Myocarditis After COVID-19 Vaccination | Circulation ». <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583> (consulté le 31 mars 2022).

- [199] A. de la santé publique du Canada, « Sécurité des vaccins contre la COVID-19 : Rapport hebdomadaire sur les effets secondaires suivant l'immunisation - Canada.ca », *aem*, 8 janvier 2021. <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/> (consulté le 31 mars 2022).
- [200] « Système de déclaration des effets indésirables des vaccins (VAERS) ». <https://vaers.hhs.gov/> (consulté le 31 mars 2022).
- [201] « 20220211-covid-ei-astrazeneca-ps.pdf ».
- [202] « 20220211-covid-ei-moderna-ps.pdf ».
- [203] « 20220211-covid-ei-janssen-ps.pdf ».
- [204] « download.pdf ». Consulté le: 6 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/146304/download>
- [205] CDC, « COVID-19 Vaccination », *Centers for Disease Control and Prevention*, 11 février 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html> (consulté le 31 mars 2022).
- [206] « COVID-19 », *Brighton Collaboration*. <https://brightoncollaboration.us/covid-19/> (consulté le 31 mars 2022).
- [207] « Chiffres clés en France — Data vaccin Covid ». <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/synthese/> (consulté le 1 avril 2022).
- [208] « Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 - Période du 25/02/2022 au 10/03/2022 - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-25-02-2022-au-10-03-2022> (consulté le 1 avril 2022).
- [209] « Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments - EudraVigilance ». <https://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html> (consulté le 1 avril 2022).
- [210] « Dossier thématique - COVID-19 - Suivi des cas d'effets indésira - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins> (consulté le 1 avril 2022).
- [211] « Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne - Rapport n°17 : période du 12 novembre 2021 au 10 février 2022 », p. 30.

- [212] « Datavisualisations | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ». <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/datavisualisations> (consulté le 5 avril 2022).
- [213] « 20220204-covid-19-vaccins-rapport-pv-janssen-6-2.pdf ».
- [214] « 20220204-covid-19-vaccins-rapport-pv-vaxzevria-17-2.pdf ».
- [215] « avis_n2021.0027_ac_seesp_8_avril_2021_college_has_concernant_le_type_de_vaccin_a_utiliser_pour_la_seconde_dose_chez_les_pers.pdf ». Consulté le: 12 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis_n2021.0027_ac_seesp_8_avril_2021_college_has_concernant_le_type_de_vaccin_a_utiliser_pour_la_seconde_dose_chez_les_pers.pdf
- [216] « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency », *GOV.UK*. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> (consulté le 6 mai 2022).
- [217] « Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting », *GOV.UK*. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting> (consulté le 12 mai 2022).
- [218] « Yellow Card Scheme - MHRA ». <http://www.yellowcard.mhra.gov.uk/> (consulté le 12 mai 2022).
- [219] « PHE monitoring of the effectiveness of COVID-19 vaccination », *GOV.UK*. <https://www.gov.uk/government/publications/phe-monitoring-of-the-effectiveness-of-covid-19-vaccination> (consulté le 13 mai 2022).
- [220] M. Sobczak et R. Pawliczak, « The risk of anaphylaxis behind authorized COVID-19 vaccines: a meta-analysis », *Clin. Mol. Allergy CMA*, vol. 20, n° 1, p. 1, janv. 2022, doi: 10.1186/s12948-022-00167-y.
- [221] N. Cirillo et R. Doan, « The association between COVID-19 vaccination and Bell's palsy », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 22, n° 1, p. 5-6, janv. 2022, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00467-9.

- [222] J. Finsterer, « Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 145, n° 1, p. 5-9, janv. 2022, doi: 10.1111/ane.13550.
- [223] E. Pang, S. Ghosh, T. Chemmanam, C. Grove, et T. Phillips, « Cerebral arterial and venous thrombosis due to COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia », *BMJ Case Rep.*, vol. 15, n° 1, p. e245445, janv. 2022, doi: 10.1136/bcr-2021-245445.
- [224] M. Kerneis, K. Bihan, et J.-E. Salem, « COVID-19 vaccines and myocarditis », *Arch. Cardiovasc. Dis.*, vol. 114, n° 6-7, p. 515-517, juill. 2021, doi: 10.1016/j.acvd.2021.06.001.
- [225] J. Botton *et al.*, « Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti- COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France », p. 14.
- [226] H. Ritchie *et al.*, « Coronavirus Pandemic (COVID-19) », *Our World Data*, mars 2020, Consulté le: 4 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- [227] H. Bahouq, M. Bahouq, A. Soulaymani, et R. Soulaymani-Bencheikh, « Pharmacovigilance in Covid-19 vaccines », *E3S Web Conf.*, vol. 319, p. 01012, 2021, doi: 10.1051/e3sconf/202131901012.
- [228] H2O Communication Maroc, ● *Webinar : Vaccination anti-Covid 19*, (1 novembre 2021). Consulté le: 5 mai 2022. [En ligne Video]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=ezgr5hnJ18A>



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

قسم الصيدلي العظيم



- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

و الله على ما نقول شهيد



أطروحة رقم: 73

سنة: 2022

اليقظة الدوائية في عصر كوفيد-19، وطنيا ودوليا

أطروحة

قدمت ونوقشت علنيا يوم : 2022/06/

من طرف

السيدة بسمة الكامح

المزداة في 14 أبريل 1996 بسيدي يحيى الغرب

لذيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: كوفيد-19، العلاج، اليقظة الدوائية، اليقظة اللقاحية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد يحيى شراح

مشرفة

أستاذ في اليقظة الدوائية

السيدة سميرة السراكي

أستاذة في اليقظة الدوائية

عضو

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

عضو

السيدة مينة آيت القاضي

أستاذة في علم السموم