



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



Année: 2022

Thèse N°: 90

Pharmacovigilance et covid-19 : Etat des Lieux Et perspectives

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Hanane EL HARRIF
Née le 07 Octobre 1997 à Meknès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés: Revue systématique; Pharmacovigilance; COVID-19;
Vaccins; Traitement

Membres du Jury :

Monsieur Abdelhamid ZRARA

Professeur d'Immunologie

Monsieur El Arbi BOUAI

Professeur de Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Mohamed Rida TAGAJDID

Professeur de Virologie

Monsieur Ahmed REGGAD

Professeur de Biochimie Clinique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ لَا إِلَهَ إِلَّا أَنْتَ أَعْلَمُ الْغُيُوبِ
إِنِّي أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA**

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

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

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

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

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

***Enseignant militaire**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

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

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

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

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie Inspecteur du SSM

*Enseignant militaire

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Rabat

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

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

Janvier 2000

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

*Enseignant militaire

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

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

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2001

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

Enfants Rabat

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

Rabat

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

Aff Acad. Est.

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*

Ismail-Meknès

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

*Enseignant militaire

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

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

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des](#)

Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina](#)

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya](#)

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

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

Janvier 2005

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

*Enseignant militaire

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

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

Rhumatologie

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

Ibn Sina Marr.

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 Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

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 Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

*Enseignant militaire

Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Dir. Hôp.**

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

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

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. 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](#)

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-Phthisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufik*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

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

*Enseignant militaire

Decembre 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. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUY Adyl

*Enseignant militaire

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
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie

Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*

*Enseignant militaire

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

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

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

Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

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

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

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

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

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

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

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

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

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

*Enseignant militaire

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
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycoologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUAFA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*
Pr. BELBACHIR Siham

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV
Psychiatrie

*Enseignant militaire

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

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

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

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

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

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

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

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

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

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire

Dédicaces



*Du profond de mon cœur je dédie ce travail à toutes les personnes qui me
sont chères et précieuses*

A l'âme de ma grand-mère, feu Fatima BOUSSELLA :

*Ce travail est un hommage à ma grand-mère, j'aurais espéré qu'elle soit
présente à mes côtés, qu'elle puisse me voir et être fière de moi comme elle
l'a toujours été. Tu resteras à jamais dans nos cœurs.*

Puisse Dieu, le Tout-Puissant, lui accorder sa sainte miséricorde.





A ma très chère maman Madame Khadija BOUSSELLA :

Maman chérie, les mots me manquent pour exprimer tout l'amour et la gratitude que j'ai envers toi. Tu es mon modèle dans la vie. Comme je te l'ai toujours dit tu es et tu resteras la personne que j'aime le plus au monde.

Je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que t'as dû faire pour moi. Cette réussite n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, ta patience, ta tendresse et tes encouragements.

*Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance
Puisse Dieu, le Tout-Puissant, t'accorder santé, bonheur et longue vie.*





A mon très cher papa Monsieur Abbas EL HARRIF :

Tu as toujours été pour moi l'exemple du père respectueux, généreux, bienveillant et surtout qui est très proche de ses enfants, qui est prêt à tout sacrifier pour le confort de ses proches.

Tu me combles d'amour depuis ma naissance, j'espère pouvoir t'apporter autant dans les prochaines années.

En ce jour mémorable, je te prie d'accepter ce modeste travail comme signe de mon grand amour et ma profonde reconnaissance

Que Dieu, le Tout-Puissant, t'accorde santé, bonheur et longue vie.





A ma très chère tante Zahra, à mon frère Naoufal et ma sœur Rizlane :

Je vous remercie pour votre amour inconditionnel, pour votre soutien, pour vos encouragements sans fin.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et ma gratitude.

***A mes très chères amies BOULAICH Hafssa, EL HILA Israe,
HARRASSE Ilham***

Je suis chanceuse d'avoir des personnes comme vous à mes côtés, je vous remercie pour votre aide, vos conseils, vos encouragements. Merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir toujours répondu présente quand j'avais besoin de quelqu'un à mes côtés. On a ri et pleuré ensemble.

Votre amitié est l'une des plus précieuses choses que j'ai dans ma vie.

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, d'amour et de bonheur.



A mes très chers amis Hassan et Simohamed :

A mes 2 confidents, mes 2 meilleurs amis, ma source de motivation et d'encouragement. Je vous remercie pour tout ce que vous m'apporter au quotidien. Merci de m'avoir soutenu dans les moments les plus durs de ma vie.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma reconnaissance.

Puisse Dieu, le Tout-Puissant vous accorder une vie pleine de bonheur et de bonnes choses.

A mes chères amies Imane, Maryam, Nora, Oumayma, Sofia, Soukaina.

Je vous remercie pour tous vos conseils et vos encouragements. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma profonde reconnaissance.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de belles choses.





A mes chères amies et coéquipières :

***Aicha, Bahya, Chaimae, Fatima Zahra, Ghita, Hafssa, Hind, Hoda,
Malak, Meryam, Ouijdane, Souad,***

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs que nous avons
partagés ensemble durant cette année. Je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

***A chaque personne ayant contribué à mon développement, ce travail est
en votre honneur.***



Remerciements



Je remercie Dieu, le Tout Puissant de m'avoir donner la force et le courage d'accomplir ce travail.





A mon maître, président de thèse
Monsieur Professeur ZRARA ABDELHAMID,
Professeur d'Immunologie.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous vous remercions pour le temps et l'effort que vous m'avez consacré.

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de ma
reconnaissance et mon profond respect.*





A mon cher maître et directeur de thèse.
Monsieur Professeur BOUAITI EL ARBI,
Professeur de Bio-statistique et de santé publique.

Vous m'avez fait l'honneur en acceptant d'encadrer mon sujet de thèse. Je vous remercie pour votre implication, votre gentillesse, vos conseils, vos encouragements et votre temps si précieux.

Veuillez accepter cher maître, l'assurance de mon profond respect et ma sincère gratitude.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.





A mon maître et juge de thèse

Monsieur Professeur BOUSLIMAN YASSIR,

Professeur de Toxicologie

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.

Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre sincère gratitude.





A notre maître et juge de thèse
Monsieur Professeur TAGAJDID RIDA,
Professeur de Virologie.

Nous tenons à vous remercier d'avoir bien voulu siéger parmi notre jury de thèse. Que ce travail soit pour nous l'occasion d'exprimer notre reconnaissance et notre appréciation pour votre gentillesse et spontanéité. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre sincère gratitude.





A notre cher maître et juge de thèse
Monsieur REGGAD AHMED,
Professeur de Biochimie Clinique.

Nous tenons à vous remercier d'avoir bien voulu juger ce travail.
Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre vive considération
et de notre sincère gratitude.





Liste des abréviations

Abréviations

ALAT	: Alanine amino-transférase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé
ASAT	: Aspartate amino-transférase
ATE	: Événement thrombotique artériel
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CAPM	: Centre anti poison du Maroc
CNP	: Commission nationale de pharmacovigilance
CNPV	: Centre national de pharmacovigilance
CNTV	: Centre national de toxicologie
CRPV	: Correspondant régionaux de pharmacovigilance
CTPV	: Comité national de pharmacovigilance
CVST	: Thrombose du sinus veineux cérébral
ECA2	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ECG	: Electrocardiogramme
ECMO	: Oxygénation par membrane extracorporelle
EI	: Effet indésirable
HBPM	: Héparine bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée
IFN-1	: Interféron-1
IL6	: Interleukine 6
IMC	: Indice de masse corporelle

MTEV	: Maladie thrombo-embolique veineuse
NK	: Natural killer cells
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PRISMA	: The Preferred Reporting Items For Sytematic Reviews and Meta-analyses Statement
PRRs	: Récepteurs de reconnaissance des pathogènes
RBD	: Receptor-binding-domain
RT-PCR	: Reverse transcription polymerase chain reaction
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigue
SNDS	: Système national des données de santé
STT	: Syndrome de thrombocytopénie
TDM	: Tomodensitométrie
TEV	: Evénement thrombotique veineux
VAERS	: Vaccine adverse effect reporting system
VOC	: Variant Of Concern
VOI	: Variant Of Interest
V-safe	: Système de surveillance volontaire



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Schéma de la classification de la famille des Coronaviridae.....	6
Figure 2: Structure du Coronavirus	8
Figure 3: Les étapes du cycle de réplication virale et les principales cibles thérapeutiques	9
Figure 4: Le degré d'infectiosité d'une personne COVID-19 positive	26
Figure 5: L'immunité prolongée	29
Figure 6: L'immunité collective	31
Figure 7: Détection de la présence du génome par fluorescence de SYBR Green	33
Figure 8: Test rapide de détection des anticorps du COVID-19.....	35
Figure 9: Image de la pneumonie chez un patient COVID-19 positif	36
Figure 10: Evolution des cas actifs au Maroc	57
Figure 11: Taux de couverture vaccinal dans différents pays à travers le monde	57
Figure 12: Images de bébés exposés à la Thalidomide	61
Figure 13: Schéma représentatif des acteurs de la pharmacovigilance.....	65
Figure 14: Organisation du système international de pharmacovigilance.....	67
Figure 15: Organigramme du système Marocain de pharmacovigilance.....	74
Figure 16: Fiche de notification des effets indésirables.....	79
Figure 17: Diagramme de flux-PRISMA	87
Figure 18: Evolution des effets indésirables depuis de début de la vaccination en France	107

Liste des tableaux

Tableau 1: Variants Of Interest OMS	13
Tableau 2: Fréquence des formes d'infection par le COVID-19	18
Tableau 3: Classification des signes cliniques chez les patients COVID-19 positifs.....	20
Tableau 4: Fréquence des formes COVID-19 chez l'enfant	23
Tableau 5: Tableau comparatif entre l'immunité innée et l'immunité adaptative	28
Tableau 6: Posologie de la chloroquine	41
Tableau 7: Protocole thérapeutique version Janvier 2022	47
Tableau 8: Comparaison des propriétés des vaccins COVID-19	53
Tableau 9: Contre-indications temporaires et définitives des vaccins COVID-19.....	55
Tableau 10: Variation du taux de couverture vaccinal selon les tranches d'âge	58
Tableau 11: Mots clés et synonymes	84
Tableau 12: Tableau récapitulatif des différents vaccins utilisés au Maroc.....	104
Tableau 13: Tableau comparatif du taux de déclaration des effets indésirables entre différent vaccins	108



Sommaire

Introduction.....	1
Partie théorique.....	4
Chapitre I : Pathologie du Covid-19	5
1 Agent pathogène	6
1.1 Classification.....	6
1.2 Structure du virus	7
1.3 Cycle de réplication	9
1.4 Caractéristiques du Virus	10
1.5 Les variants du SARS-CoV-2	11
1.5.1 Les Variants Of Concern VOC	12
1.5.2 Les variants Of Interest VOI	13
2 Modes de transmission du virus.....	14
2.1 Transmission directe.....	14
2.1.1 Transmission aérienne	14
2.1.2 Transmission oculaire	14
2.1.3 Transmission oro-fécal	14
2.2 Transmission indirecte	15
2.3 Autres modes de transmission	15
3 Facteurs favorisant la transmission du virus	15
3.1 Les caractéristiques de l'agent infectieux	15
3.2 Les caractéristiques de l'hôte	16
3.3 L'interaction entre le cas et le contact	16
3.4 Eléments de prévention.....	17
4 Physiopathologie de la maladie	17
4.1 Les formes symptomatiques	18
4.2 Atteinte des organes.....	21
4.2.1 Tropisme pulmonaire	21
4.2.2 Tropisme digestif	21
4.2.3 Tropisme hépatique	21
4.2.4 Tropisme cardiaque	21
4.2.5 Tropisme rénal	22

4.2.6 Atteintes endothéliales	22
4.2.7 Tropicisme neurologique	22
4.3 Les formes asymptomatiques	22
4.4 Les signes cliniques chez l'enfant	23
4.5 Facteurs de risque	24
4.6 Evolution chronologique de l'infection	26
5 Réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2	27
5.1 La réponse immunitaire innée	27
5.2 La réponse immunitaire adaptative	28
5.3 La réponse immunitaire acquise	30
5.4 La réponse immunitaire collective.....	30
6 Moyens de diagnostic.....	32
6.1 Technique de détection des acides nucléiques par RT-PCR	32
6.2 Technique sérologique	34
6.3 Test rapide de détection des anticorps	34
6.4 Test antigénique	35
6.5 Moyens radiologiques et Scanner	35
6.6 Modifications biologiques	37
7 Traitement.....	38
7.1 Les moyens thérapeutiques	38
7.1.1 Les antiviraux	38
7.1.2 La chloroquine et l'hydroxychloroquine	40
7.1.3 L'Azithromycine.....	41
7.1.4 Les anti –interleukines	42
7.1.5 Les corticoïdes	43
7.1.6 Les anticoagulants.....	44
7.1.7 L'oxygénothérapie	45
7.2 Indication du traitement	46
7.2.1 Fromes légères.....	46
7.2.2 Formes modérées et sévères	46
8 Prévention.....	48
8.1 Prévention individuelle	48

8.2 Prévention collective	49
9 La vaccination.....	50
9.1 Rappel sur les types de vaccins	50
9.1.1 Vaccin sous unitaire	50
9.1.2 Vaccin vivant atténué	50
9.1.3 Vaccin inactivé	51
9.1.4 Vaccin à vecteur	51
9.1.5 Vaccin à ADN	51
9.1.6 Vaccin à ARN	52
9.2 Les vaccins approuvés par l'OMS.....	52
9.3 Vaccins utilisés au Maroc	52
9.4 Contre-indications des vaccins anti COVID-19	55
10 Situation épidémiologique du Coronavirus	56
10.1 Evolution de la morbidité et létalité.....	56
10.2 Situation épidémiologique au Maroc	56
10.3 Couverture vaccinale	57
Chapitre II : La pharmacovigilance	59
1 Définition de la pharmacovigilance	60
2 Origine de la pharmacovigilance	61
3 Intérêts et objectifs de la pharmacovigilance	62
4 Produits de santé concernés par la pharmacovigilance	62
5 Champ d'application de la pharmacovigilance	63
6 Définition de l'effet indésirable	64
7 Le système de pharmacovigilance	65
8 La Pharmacovigilance à l'échelle mondiale	66
9 La Pharmacovigilance au Maroc	67
9.1 La commission nationale de pharmacovigilance CNP	70
9.2 Le Centre National de Pharmacovigilance CNPV	71
9.2.1 Gérer les notifications	71
9.2.2 Manager l'activité de la pharmacovigilance	72
9.3 Le Comité Technique de Pharmacovigilance CTPV	72
9.4 Les correspondants régionaux de Pharmacovigilance CRPV	75

9.5 Autres intervenants du Système National de Pharmacovigilance	75
10 La Notification des effets indésirables	77
10.1 La détection de l'effet indésirable	77
10.2 La transmission de l'information sur l'effet indésirable	77
10.3 Validation et exploitation des données	80
11 Limites liés à la notification spontanée	80
Partie pratique.....	81
1 Matériels et méthodes	82
1.1 Type de l'étude.....	82
1.2 Méthode de sélection des articles	82
1.3 Mots clés et synonymes	83
1.4 Equation de recherche.....	84
1.5 Sources d'informations	85
1.6 Extraction des données	85
1.7 Synthèse des données et analyse statistique	85
2 Résultats	86
2.1 Vaccin Pfizer	88
2.2 Vaccin AstraZeneca.....	92
2.3 Vaccin Moderna	95
2.4 Vaccin Janssen	99
2.5 Vaccin Sinopharm	101
2.6 Tableau récapitulatif des différents vaccins	104
2.7 Le traitement médicamenteux	105
2.8 Impact de la pandémie COVID-19 sur le système de Pharmacovigilance.....	107
2.8.1 La déclaration des effets indésirables liés aux vaccins COVID-19	107
2.8.2 Comparaison du taux de déclaration des effets indésirables des différents vaccin.....	108
3 Discussion.....	109
Conclusion	117
Résumés	119
Bibliographie	123

Introduction

En décembre 2019, dans la ville de Wuhan en Chine, un nouveau coronavirus a été identifié chez des personnes présentant des cas de pneumonie inexpiquée (1). L'infection se diffuse très rapidement en Chine et dans les pays avoisinants et finit par se transformer en véritable fléau mondial.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a attribué le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus initialement nommé nCoV-19. Il s'agit d'un coronavirus appartenant à la famille des Coronaviridae à transmission principalement directe par le biais de gouttelettes et sécrétions respiratoires.

Le 30 janvier 2020, l'infection a été déclarée comme étant une urgence de santé public de portée mondiale par l'OMS. L'Europe a été sévèrement touchée avec l'Italie comme principal foyer suivie de l'Espagne et la Grande Bretagne. Le 14 février 2020, un premier cas a été confirmé en Afrique en Egypte.(2)

Le 02 mars 2020, un premier cas a été annoncé par le ministère de santé national. Il s'agissait d'un ressortissant marocain résident à l'étranger. Le 11 mars 2020, l'OMS a qualifié l'infection par le COVID-19 de pandémie.(2)

La maladie du coronavirus présente un tableau clinique très variable, allant d'une simple infection asymptomatique, passant par des infections respiratoires, et pour les cas les plus graves des détresses respiratoires pouvant entraîner le décès. Les symptômes du virus se rapportent à ceux du MERS-CoV et du SARS-CoV et comportent principalement la fièvre, les maux de tête, la toux, l'asthénie, les myalgies, les essoufflements...(3)

La sévérité de la maladie repose sur la présence de plusieurs facteurs de gravité. L'âge est le facteur de risque le plus important, il est souvent synonyme de vulnérabilités à savoir l'obésité, le diabète, les pathologies cardiaques chroniques, les insuffisances rénales ou hépatiques et l'immunodépression.(4)

Le COVID-19 a conduit les pays à adopter différentes approches telles que le confinement, le couvre-feu, la fermeture des frontières, des établissements scolaires et des entreprises. Tout ceci dans l'ultime but de contrôler la circulation du virus et limiter sa propagation et de prévenir la saturation des systèmes de soins.(5)

En absence de traitement médicamenteux spécifique au SARS-CoV-2, la vaccination représentait le seul moyen thérapeutique pour limiter la propagation du virus. Le vaccin Pfizer fut le premier vaccin à être validé. En décembre 2020, l'OMS lui attribua une autorisation d'utilisation d'urgence(6) La chine a été le premier pays à démarrer la vaccination.

Le 28 janvier 2021, le Maroc a démarré la vaccination selon une stratégie nationale bien élaborée. La priorité a été accordée au début aux professionnels de santé, aux forces de l'ordre, aux autorités publiques et aux personnels de l'éducation nationale. Par la suite, la vaccination a été étendue à l'ensemble de la population par tranche d'âge.

L'utilisation des vaccins à grande échelle expose la population vaccinée à des effets indésirables qui n'ont pas pu être identifiés lors de la phase des essais cliniques d'où la nécessité d'un système de surveillance.

Créé par l'OMS en 1968, la pharmacovigilance joue un rôle fondamental dans la détection et la prévention des effets indésirables relatifs à l'usage des médicaments et des produits de santé, elle constitue le pilier du système de sécurité des médicaments.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'impact de la pandémie COVID-19 sur le système de pharmacovigilance.



Partie théorique

Chapitre I : ***Pathologie du Covid-19***

1 Agent pathogène

1.1 Classification

L'agent pathogène du COVID-19 est un virus dénommé le SARS-CoV-2.

Ce virus appartient à l'ordre des Nidovirales, la famille des Coronaviridae, sous-famille des Orthocoronavirinae, genre Beta coronavirus, sous-genre Sarbecovirus, espèce Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.(7,8)

La sous famille des Orthocoronavirinae est classée en 4 genres : (9)

- Les Alphacoronavirus (α CoV)
- Les Betacoronavirus (β CoV)
- Les Gammacoronavirus (γ CoV)
- Les Deltacoronavirus (δ CoV)

Les Alphacoronavirus et les Betacoronavirus n'infectent que les mammifères alors que les Gamma et Deltacoronavirus infectent les oiseaux.(10)

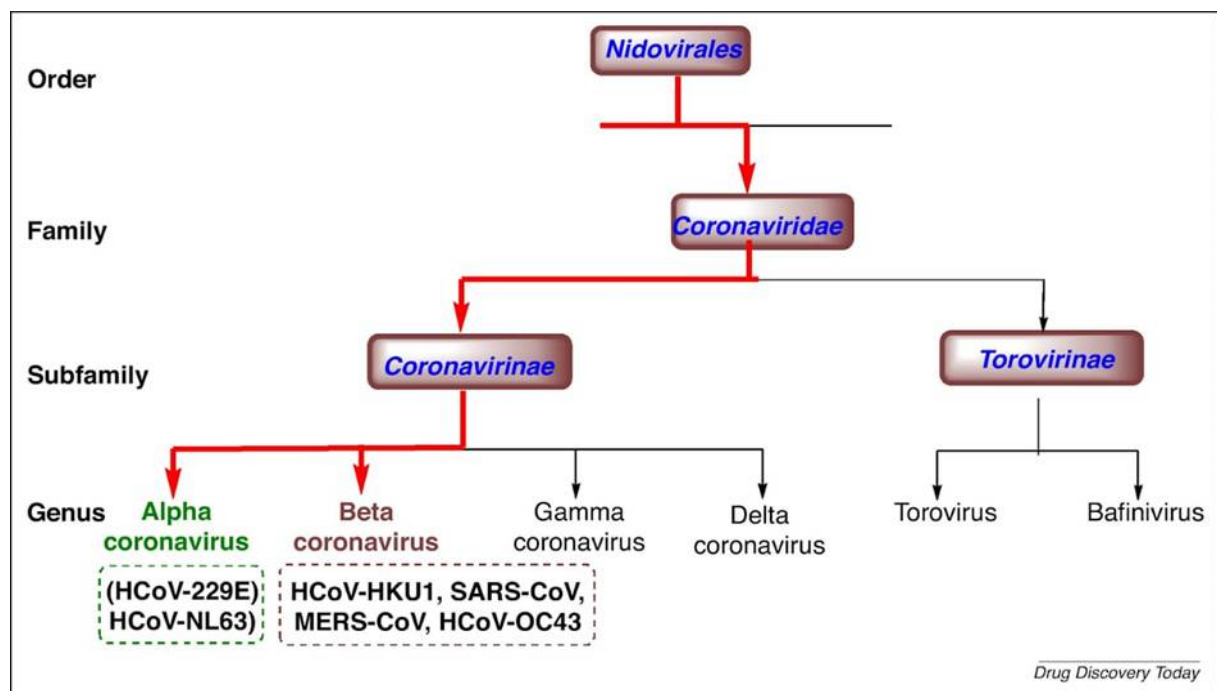


Figure 1: Schéma de la classification de la famille des Coronaviridae(8)

Avant l'identification du SARS-CoV-2 en décembre 2019, six espèces de coronavirus ont été identifiées comme étant responsables de pathologies humaines. Les HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-229E, et les HKU1 induisent des infections bénignes des voies respiratoires supérieures. Tandis que le SARS-CoV et le MERS-CoV sont à l'origine du syndrome respiratoire grave chez l'homme(11,12)

1.2 Structure du virus :

Le coronavirus est un virus enveloppé de forme sphérique, de taille allant de 60 à 220 nm. Constitué d'un ARN monocaténaire (simple brin) de polarité positive(13). La capside de type hélicoïdal est constituée d'une protéine matricielle (protéine N). L'enveloppe virale est composée d'une double couche lipidique dans laquelle sont insérées des glycoprotéines de type M, E, S et HE(8)

La glycoprotéine M : dite protéine de membrane. C'est la plus abondante à la surface de la membrane, elle joue un rôle important dans l'organisation et l'assemblage des coronavirus.(7)

La protéine E : ou protéine d'enveloppe, constituée d'acides aminés (76-109 AA), elle permet la perméabilité membranaire et l'interaction entre le virus et la cellule hôte et participe également à l'assemblage.(7)

La protéine S : dite Spike, responsable du nom " Corona" grâce à son aspect en couronne. Elle représente la principale cible thérapeutique des vaccins commercialisés actuellement. La protéine S est formée de 2 sous unités : S1 qui permet la fixation du virus aux récepteurs de la surface de la cellule hôte et S2 responsable de l'interaction entre le virus et la membrane de la cellule hôte.(7,14)

La protéine HE : dite Hémagglutinine estérase, se trouve à la surface de certains bêta-coronavirus. Elle possède une activité acétyl-esterase. Elle permet l'entrée du virus dans la cellule hôte et joue un rôle primordial dans la pathogenèse. (7) Il s'agit d'une hémagglutinine similaire à celle du virus de la grippe.

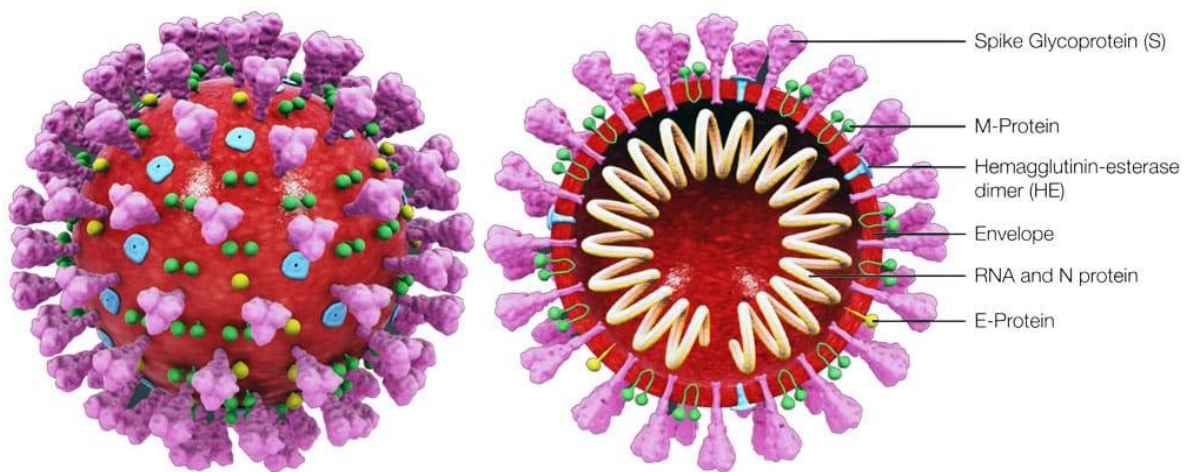


Figure 2: Structure du Coronavirus (7)

1.3 Cycle de réplication :

Le cycle de réplication des coronavirus se divise en trois grandes étapes :(15)

- L'entrée du virus dans la cellule hôte
- La réplication du génome
- La formation et la libération de nouvelles particules virales.

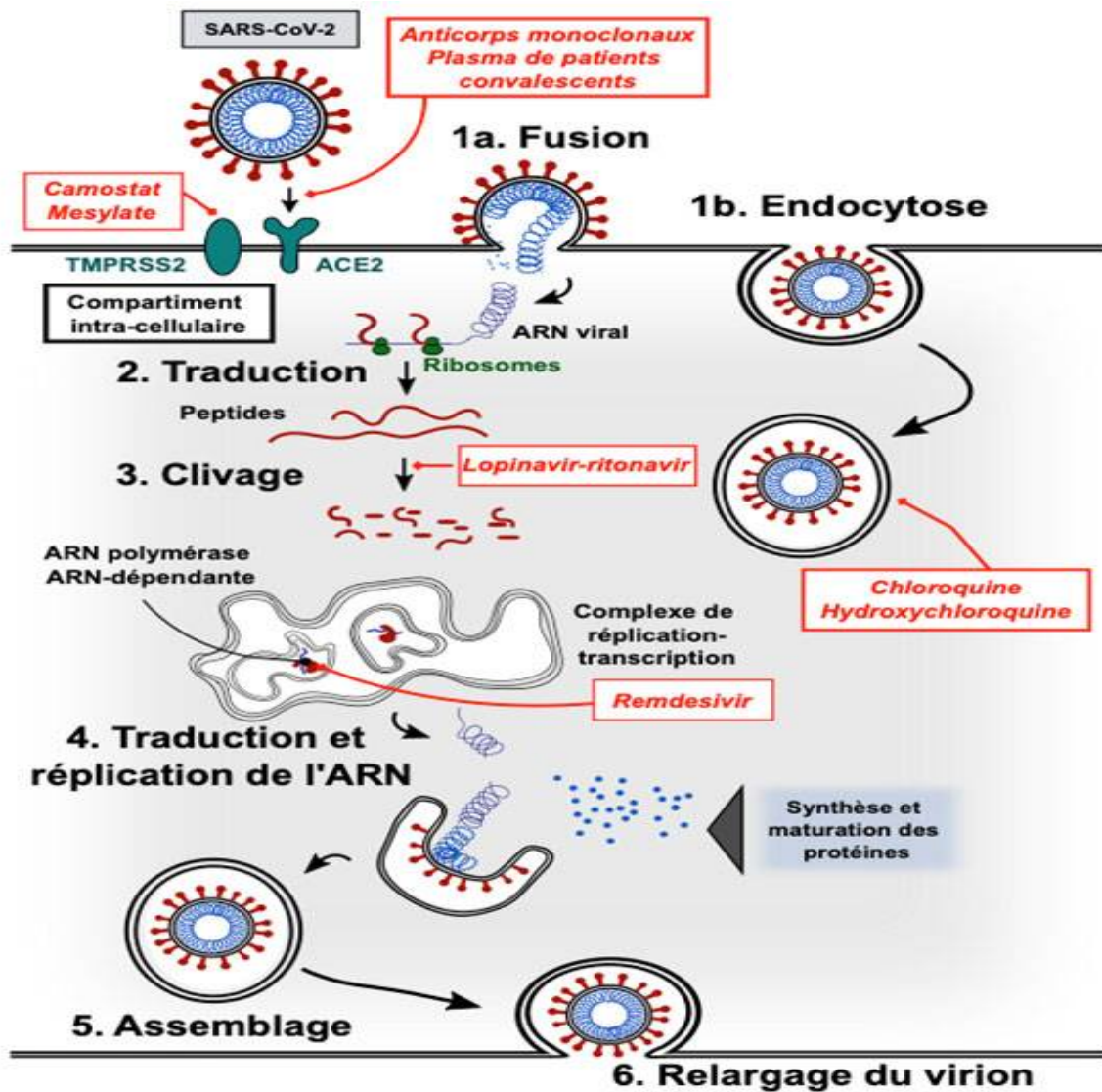


Figure 3: Les étapes du cycle de réplication virale et les principales cibles thérapeutiques(16)

Première étape : Le SARS-CoV-2 se lie à l'ECA2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2 présent à la surface de nombreuses cellules humaines) par sa protéine S et permet au virus d'entrer et d'infecter les cellules.(15) La liaison de la sous unité S1 à l'ECA2 induit un changement au niveau de la structure de la protéine S et expose la sous unité S2 qui permet de faciliter la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire (17)

Deuxième étape : Après fusion de la nucléocapside et sa libération dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en 2 polyprotéines (pp1a et pp1ab) qui sont clivées en un certain nombre de protéines essentielles au cycle viral, à savoir une ARN-polymérase ARN-dépendante et deux protéases virales, s'assemblant pour former le complexe de transcription et de réplication(18) Ce complexe permet de reproduire l'ARN viral et de produire les protéines de structure des nouveaux virions, ceci par la formation des brins d'ARN anti-sens de faible taille appelés ARN sous génomique.(18)

Troisième étape :Enfin, les brins d'ARN synthétisés s'associent avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines de l'enveloppe permet de donner lieu à de nouvelles particules virales(18,19)

1.4 Caractéristiques du Virus :

- *Fragilité* :

Le Coronavirus est considéré comme un virus plutôt fragile facilement détruit par des moyens plutôt simples. Le virus est inactivé par application d'une solution d'éthanol, de peroxyde d'hydrogène ou d'hypochlorite de sodium (eau de javel à 0.1%) pendant une minute sur les surfaces contaminées. Le vinaigre blanc est inactif contre ce type de virus(20)

Le lavage fréquent des mains avec de l'eau et du savon semble être le moyen le plus efficace pour éviter toute sorte de contamination et de transmission du virus.

Le virus est sensible à la chaleur et aux rayons ultraviolets , une exposition pendant 30 minutes à 56 °C permet d'inactiver le virus(20)

- *Survie dans le milieu extérieur :*

Les études démontrent que le virus peut survivre plus de 9 heures sur la peau humaine, plusieurs heures dans l'air et trois jours sur les surfaces non organiques non poreuses.

Le virus persiste pendant 3 heures sur un billet de banque, plus de 2 jours sur des vêtements et 7 jours sur un masque de protection (21). Il reste viable jusqu'à 3 heures sur les surfaces inertes sèches et 6 jours dans les milieux aqueux.

Une étude expérimentale(22) a analysé la stabilité du virus sur 4 surfaces différentes (plastique, acier inoxydable, carton et cuivre), elle a démontré que le virus est plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton où il a pu être identifié jusqu'à 72 heures.

Le risque infectieux est presque totalement réduit après 72 heures sur le plastique et 48 heures sur l'acier. Le virus reste détectable jusqu'à 4 heures sur du cuivre et plus de 24 heures sur du carton.

- *Charge Virale :*

Les études ont prouvé que la charge virale augmente dès le début des symptômes, atteint son pic puis décroît jusqu'à la limite de détection à 3 semaines. La période de contagiosité commence 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes (phase présymptomatique) et diminue dans les 7 jours qui suivent, au-delà de 7 jours le taux de transmission est relativement faible(23) Ceci est valable pour tous les patients qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques.

1.5 Les variants du SARS-CoV-2

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, possèdent la particularité de muter avec le temps. La fréquence des mutations chez les virus à ARN est significativement plus élevée que chez les virus à ADN(24).

La majorité des mutations n'induisent pas des modifications dans les caractéristiques du virus, cependant certaines d'entre elles peuvent affecter le virus en modifiant ses propriétés à savoir la vitesse de propagation, la sévérité de la maladie qu'il entraîne, l'efficacité des vaccins et des médicaments(25).

En collaboration avec ses partenaires, l'OMS a classé les différents variants en 2 sous-groupes (25) :

- o Variants Of Concern (VOC) : variants préoccupants en raison de leur émergence et leur transmission relativement très élevée. Ils constituent une véritable menace de santé publique.
- o Variants Of Interest (VOI) : ou variants sous contrôle, ils sont responsables d'une transmission communautaire importante et forment de véritables foyers de COVID-19 dans plusieurs pays.

1.5.1 Les Variants Of Concern VOC :

- *Le variant Alpha ou variant B.1.1.7*

Apparu en septembre 2020 pour la première fois au Royaume-Uni. Il présente 23 mutations qui semblent avoir modifier les propriétés du virus. Il est caractérisé par une affinité importante de la protéine S envers l'ECA2, permettant ainsi une liaison plus étroite et une entrée plus facile du virus dans les cellules hôtes. (26)

Ce variant a montré une résistance aux anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine Spike du virus. Le variant Alpha se propage plus vite et plus facilement, et pourrait être responsable d'un taux de mortalité plus élevé.

- *Le variant Beta ou variant B.1.351*

Apparu en Octobre 2020 pour la première fois en Afrique du Sud. Il présente 21 mutations, ces dernières lui ont donné la capacité d'échapper à la neutralisation des anticorps dirigés vers le domaines N-terminal et vers les domaines de liaison aux récepteurs. Le variant Beta se caractérise par une vitesse de propagation très élevée.(26)

- *Le variant Gamma ou variant P.1*

Identifié pour la première fois au Brésil en Décembre 2020. Il présente 17 mutations, 3 de ces mutations le rendent plus résistant aux anticorps neutralisants. Il est également deux fois plus transmissible que la souche sauvage.(26)

- *Le variant Delta ou variant B.1.1.617*

Identifié en Octobre 2020 pour la première fois en Inde. Il présente 13 mutations responsables d'une transmissibilité élevée et d'une affinité plus importante de la protéine Spike pour le récepteur ECA2. Il échappe au système immunitaire en diminuant la capacité de reconnaissance de ce dernier.(26)

- *Le variant Omicron ou variant B.1.1.529*

Apparu en Novembre 2021 pour la première fois en Afrique du Sud. Il semble avoir un taux de réplication plus élevé que le variant Delta. Omicron a connu une propagation très importante, en mi-décembre 2021, il représentait la majorité des nouveaux cas d'infections aux États-Unis. Le variant B.1.1.529 contient plus de 30 mutations dans le domaine de la protéine Spike, responsable d'une transmissibilité très élevée et d'une moindre sensibilité aux anticorps neutralisants.(26)

1.5.2 Les variants Of Interest VOI

Tableau 1: Variants Of Interest OMS (25)

Dénomination de l'OMS	Lignée	Lieu et date d'apparition
Epsilon	B.1.427	États-Unis, mars 2020
Zêta	P.2	Brésil, avril 2020
Êta	B.1.525	Plusieurs pays, décembre 2020
Thêta	P.3	Philippines, janvier 2021
Iota	B.1.526	États-Unis d'Amérique, novembre 2020
Kappa	B.1.617.1	Inde, octobre 2020
Lambda	C.37	Pérou, décembre 2020
Mu	B.1.621	Colombie, janvier 2021

2 Modes de transmission du virus

2.1 Transmission directe

2.1.1 Transmission aérienne :

L'infection par le SARS-CoV-2 se transmet principalement par le biais de gouttelettes respiratoires (diamètre >5 à $10\text{ }\mu\text{m}$) et ou des sécrétions potentiellement infectieuses (salive et ou sécrétions respiratoires). Ces dernières sont émises par les individus lorsqu'ils toussent, éternuent ou parlent tout comme le virus de la grippe.

La contamination se fait par inhalation ou par contact de ces gouttelettes avec les muqueuses (Nez, bouche et yeux). Les particules du virus peuvent être projetées à quelque mètres (1 à 2 mètres) d'où la nécessité de garder une distance de sécurité entre une personne et une autre(18,27)

2.1.2 Transmission oculaire :

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a été détecté dans les sécrétions conjonctivales et lacrymales.

Une étude(28) a été réalisée sur des patients testés positifs au COVID-19, elle a permis de mettre en évidence la présence de l'ARN viral dans les larmes et les échantillons conjonctivaux chez 3 patients parmi 27. La transmission du virus par les larmes peut être possible même chez les personnes saines ne présentant aucune atteinte oculaire.

2.1.3 Transmission oro-fécal :

L'ARN viral a été détecté dans les selles des patients testés positifs au COVID-19. Une étude menée par Huang et al (29)réalisée sur un groupe familial, a mis en évidence la présence du virus dans les écouvillons anaux des membres positifs.

Dans une autre étude(29), Xing et al ont constaté que l'acide nucléique du SARS-CoV-2 persiste dans les échantillons d'écouvillons anaux au moins 9 jours après résolution des symptômes (prélèvement d'écouvillons de gorge négatif).

2.2 Transmission indirecte :

La transmission peut se faire également par contact indirect avec les surfaces contaminées par les particules virales dans l'environnement proche de la personne infectée.

Il faut noter que le virus du SARS-COV-2 est capable de survivre pendant plusieurs heures dans les surfaces extérieures en fonction de la nature du milieu et des conditions de température et d'humidité. Ce mode de transmission reste tout de même plus faible(16,25)

2.3 Autres modes de transmission :

La transmission par aérosols est favorisée par les endroits clos ou l'air n'est pas renouvelé comme dans les moyens de transport communs. Il a été démontré que le coronavirus est capable de survivre dans l'air pendant quelques heures. Ce mode de transmission reste tout de même peu compris.

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a été détecté également dans d'autres échantillons : sang, salive, urine et sperme (16,25)

Un autre mode de transmission a été étudié, il s'agit de la transmission verticale du virus de la mère au fœtus ou au nouveau-né. Une étude quantitative a mesuré le taux d'anticorps et de cytokines chez un nouveau née d'une mère positif au COVID-19, les résultats indique la présence d'un taux élevée (anormal). Les tests réalisés 2 heures après la naissance ont montré que l'infection a été transmise au nouveau-né(30)

3 Facteurs favorisant la transmission du virus :

3.1 Les caractéristiques de l'agent infectieux

Le risque de transmission est affecté par les caractéristiques et les propriétés de l'agent pathogène à savoir la mutation. Certains variants sont plus transmissibles que d'autres.

Une étude de cas-témoins a prouvé que le variant Delta possède un taux de transmissibilité plus élevé par rapport au variant Alpha. Ceci a entraîné une augmentation très rapide du nombre de nouveaux cas infectés par le variant Delta au Royaume-Uni.(31)

3.2 Les caractéristiques de l'hôte

- *L'âge :*

La transmission du SARS-COV-2 semble être plus importante chez les jeunes en particulier d'âge scolaire. L'incidence de l'infection par le COVID-19 chez les jeunes de moins de 18 ans est en augmentation continue. (32)

Des études ont prouvé que le regroupement dans des classes ou dans des endroits clos favorise la transmission rapide du virus. D'où la nécessité d'appliquer des mesures de restrictions au sein des établissements scolaires.

- *Les formes symptomatiques :*

Les personnes présentant des symptômes respiratoires tels que la toux, les éternuements augmentent le risque de transmission du virus. Les particules infectieuses sont alors projetées à quelque mètres, en absence de distanciation physique (distance de sécurité de 2 mètres), elles peuvent contaminer d'autres personnes dans l'entourage proche du malade .(33)

- *La période de contagiosité :*

La période de contagiosité commence 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. La transmission du virus est donc maximale durant cette période. Pour les formes légères la contagiosité peut persister jusqu'à 10 jours après apparition des symptômes, tandis que pour les formes graves la période de contagiosité peut être prolongée. (34)

3.3 L'interaction entre le cas et le contact

- *La distance :*

Le risque de transmission est lié à la distance qui sépare le cas et le contact. Il est relativement faible lorsque la distance entre les 2 individus est supérieure ou égale à 2 mètres. Les contacts à moins d'un mètre sont considérés comme des expositions à risque élevé de transmission du virus.(35)

- *La durée d'exposition :*

Une durée d'exposition importante favorise la transmission du virus. Les études ont démontré qu'une durée d'interaction entre le cas et le contact de 30 à 60 min augmente remarquablement le risque de transmission du virus. Au Maroc, le ministère de santé a fixé un seuil de 15 minutes à partir duquel l'exposition est considérée comme présentant un véritable risque.(36)

- *L'environnement :*

La nature de l'environnement joue un rôle important dans la transmission du virus. Les endroits clos et mal ventilés augmentent le risque de transmission du virus essentiellement lorsque la distanciation physique n'est pas respectée. Pour limiter le risque de transmission il est préférable de favoriser les endroits extérieurs et de respecter les mesures restrictives de prévention.(35)

3.4 Eléments de prévention

-*Les gestes barrières* : La distanciation physique, les panneaux en plastique, les flèches d'orientation, les étiquettes de séparation sont des éléments utilisés en milieu professionnel. Ils permettent d'assurer la protection du personnel et de limiter la transmission du virus.

-*Hygiène* : L'hygiène des mains et la désinfection du matériel et de l'environnement sont des éléments clés dans la prévention de l'infection.

-*Protection individuelle* : Les masques de protection, les visières et lunettes, les gants sont des éléments indispensables en milieu de travail.

4 Physiopathologie de la maladie :

La maladie du COVID-19 est une maladie polymorphe qui touche principalement les voies respiratoires Le tableau clinique peut aller d'une infection silencieuse asymptomatique à une forme grave et mortelle.

Tableau 2: Fréquence des formes d'infection par le COVID-19 (156)

FORMES	FREQUENCE %
Formes asymptomatiques	20
Pneumopathie sans signes de gravité	81
Formes sévères (dyspnée, hypoxémie, pneumopathie radiologique >50% dans les 24-48h)	14
Formes très graves (Défaillance respiratoire, état de choc, défaillance multiviscérale)	5
Formes mortelles	2.3

4.1 Les formes symptomatiques :

On estime que 80 % des patients symptomatiques présentent un tableau clinique modéré(155,156)

Les signes les plus fréquents sont ceux d'une infection respiratoire aiguë. Il s'agit de la fièvre, frissons, asthénie, toux, mal de gorge, dyspnée, fatigue, myalgies, expectorations et sécrétions.(37)

La période d'incubation de la maladie peut s'étendre jusqu'à deux semaines. Les symptômes apparaissent néanmoins chez la plupart des malades dans les 4 à 5 jours post contamination.

Parmi les malades symptomatiques, il est difficile de prédire la gravité de l'infection. On estime que 80% des malades ont une forme modérée, 15% une forme sévère, et 5% sont considérés comme cas critiques (avec insuffisance respiratoire, état de choc ou défaillance multi systémique) (155,156)

La détérioration de l'état clinique peut aller du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) ou de l'insuffisance respiratoire jusqu'à une défaillance multiviscérales, un état de choc septique, une acidose métabolique difficile à corriger et un dysfonctionnement de la coagulation ou le décès.

Le dysfonctionnement olfactif et gustatif fait partie des symptômes importants de l'infection. De nombreuses études mettent en évidence l'apparition de l'anosmie et l'agueusie chez les patients infectés. Selon une étude publiée dans Nature par Menni C et Al (38) menée sur 2 618 862 participants. Parmi les 18 401 ayant subi un test COVID-19 : La proportion des participants ayant signalé une perte d'odeur et de goût était plus élevée chez ceux dont le résultat du test était positif (4668 sur 7178 personnes ; 65,03%) que chez ceux dont le test était négatif (2 436 participants sur 11 223 ; 21,71%)

D'après une étude de Larsen JR et al (39) les chercheurs ont trouvé qu'il existe un ordre d'apparition des symptômes. Le symptôme initial le plus probable est la fièvre, suivi par la toux. Les formes digestives supérieures (nausées, vomissements) et les formes digestives inférieures (les diarrhées) apparaissent en second lieu.

Tableau 3:Classification des signes cliniques chez les patients COVID-19 positifs

TABLEAU 1. Classification des patients COVID-19	
Classifications des cas	Définitions
Asymptomatique	RT-PCR positive et aucune plainte
Legers	Symptômes d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures (fièvre, fatigue, myalgie, toux, mal de gorge, écoulement nasal, éternuements) ou symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée)
Modérés	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) sans hypoxémie évidente, avec des lésions au CT-scan
Sévères	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) avec hypoxémie évidente (Saturation < 93%), avec des lésions au CT-scan
Critiques	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), peut avoir un choc, une encéphalopathie, une lésion myocardique, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement de la coagulation et une lésion rénale aiguë

Les manifestations respiratoires sont celles d'une virose allant d'une atteinte haute bénigne à un tableau de pneumonie sévère.

Le SARS-COV-2 peut également engendrer plusieurs manifestations extra pulmonaires, notamment des lésions cardiaques et rénales, des troubles hépatiques, des troubles gastro-intestinaux, une hyperglycémie, des déficits neurologiques et des complications dermatologiques(40)

4.2 Atteinte des organes

L'ECA2 est le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2. Une forte expression d'ECA2 conduit à une susceptibilité accrue de l'infection. Ce récepteur est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire entraînant ainsi des atteintes respiratoires, digestives, neurologiques, cardiaques, hépatiques, oculaires et cutanées.(41)

4.2.1 Tropisme pulmonaire :

Le SARS-CoV-2 peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ECA2 et provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable pouvant entraîner un SDRA (67-85% des patients en unités de soins intensifs développent un SDRA).

L'analyse histologique des poumons des patients infectés montre des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire ainsi que des lésions d'œdèmes pulmonaires évocatrices de SDRA.(18)

4.2.2 Tropisme digestif :

Lié à l'expression de L'ECA2 au niveau des entérocytes humains. Le virus est retrouvé dans les selles, et est responsable des manifestations digestives basses chez l'homme: les diarrhées (18)

4.2.3 Tropisme hépatique :

Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montrent un foie de grande taille, œdématié et infiltré par des cellules inflammatoires. On note également l'élévation du taux de bilirubine et des transaminases ASAT(Aspartate aminotransférase) et ALAT(Alanine aminotransférase).(18)

4.2.4 Tropisme cardiaque :

L'expression de l'ECA2 par les cellules myocardiques est responsable de plusieurs cas de myocardites. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 positifs. (42)

Plusieurs atteintes cardiaques ont été diagnostiquées : des cas de cardiomyopathies, des myocardites, des arythmies et des chocs cardiogéniques (18)

4.2.5 Tropisme rénal :

L'ECA2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et au niveau du glomérule, l'insuffisance rénale est rapportée chez 5 à 20 % des patients infectés. L'hématurie et la protéinurie sont fréquentes chez 36 à 44 % des patients.(43)

Les analyses histologiques montrent des lésions de nécrose tubulaire aiguë s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel, des suffusions hémorragiques, des dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules chez les patients atteints de rhabdomyolyse.(18)

4.2.6 Atteintes endothéliales :

Les cellules endothéliales expriment également l'ECA2. Une étude montre la présence de lésions endothéliales dans de nombreux organes (cœur, poumon, foie, rein) avec l'existence d'inclusions virales.(44)

4.2.7 Tropisme neurologique :

Faible expression de l'ECA2 dans le tissu cérébral, cependant les particules virales du SARS-CoV-2 ont été détectées dans l'encéphale des patients décédés.

Certaines études suggèrent que le tropisme neurologique peut-être responsable d'anosmie et d'agueusie, d'une atteinte neuromusculaire, et d'une atteinte des centres respiratoires médullaires ce qui explique l'absence de la respiration spontanée observée chez certains patients et peut provoquer des détresses respiratoires.(45)

Les principales atteintes neurologiques sont : les céphalées, maux de tête, myalgies, insomnie, anosmie, agueusie, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré(18)

4.3 Les formes asymptomatiques :

Les infections asymptomatiques représentent 20% des cas. Il s'agit de personnes chez qui la détection de l'acide nucléique est positive mais ne présentent aucun symptôme ou signe clinique typique et aucune anomalie d'imagerie (TDM : Tomodensitométrie)

Ces patients peuvent également transmettre le virus au cours de cette période, d'où la nécessité de respecter les gestes barrières et de porter des masques de protection.

D'après les résultats d'une étude publiée dans Plos Medicine par Buitrago-Garcia D et al (46) les patients infectés ne resteront pas asymptomatiques durant toute la durée de l'infection. Il existe un pourcentage non négligeable de patients qui développent des symptômes après avoir été totalement asymptomatiques.

4.4 Les signes cliniques chez l'enfant :

D'après plusieurs études, les infections par le SARS-CoV-2 chez les enfants semblent être moins fréquentes comparées aux adultes.

La majorité des signes cliniques sont : (155)

- Fièvre, toux, écoulement ou congestion nasal, éternuements
- Fatigue et myalgie, mal de gorge, céphalées
- Vomissements et douleurs abdominales

Chez les enfants les infections asymptomatiques sont fréquentes et les formes graves sont exceptionnelles.

Tableau 4:Fréquence des formes COVID-19 chez l'enfant (155)

Formes	Pourcentage %
Asymptomatiques	2
Mineures	58
Modérées	19
Sévères	1
Critiques	1

4.5 Facteurs de risque :

✓ *L'âge avancé :*

L'importance de l'âge est majeure, un âge avancé est généralement associé à une fonction immunitaire affaiblie et un certains nombres de maladies sous-jacentes, les études démontrent que le risque d'hospitalisation est plus important chez les personnes adultes (65 ans et plus).

L'âge moyen des patients admis en unités de soins intensifs est de 66 ans(47). Chez les patients hospitalisés, le pourcentage de cas graves est entre 19.8 et 49% chez les adultes tandis que chez les enfants il est de 2.2 %(4)

En Chine, on note que le taux de mortalité est de 0,32% chez les moins de 60 ans, 6,4% chez les plus de 60 ans, et 13,4% chez les patients de plus de 80ans. (156)

✓ *Le sexe :*

Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un risque de complications élevé, d'après l'agence national de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)(48), les hommes avaient, à âge et pathologies identiques, 1,5 fois plus de risque que les femmes d'être hospitalisés et 2 fois plus de risque de décès.

Une étude américaine a montré que 83.8% de patients ayant reçu une ventilation invasive mécanique étaient des hommes.(49)

Chez les femmes, les facteurs biologiques à savoir les œstrogènes entraînent une diminution de l'expression de l'enzyme de conversation de l'angiotensine 2 .Ceci peut être à l'origine de la différence de fréquence constatée entre les hommes et les femmes.(50)

✓ *L'obésité :*

Les patients obèses avec un IMC (Indice de masse corporelle) supérieur à 35 Kg/m², présentent un risque d'hospitalisation et de gravité très élevé.

Les patients obèses de sexe masculin courent un risque accru de développer des complications graves de l'infection. (51)

Une étude a révélé que chez les patients obèses et âgés de moins de 60 ans, le risque d'admission en unités de soins intensifs est très élevé (OR :3.6).(52)

✓ *Les pathologies sous-jacentes :*

- Le diabète

Le diabète est une maladie courante associée à la mortalité chez les patients atteints de COVID-19, il s'agit d'un facteur de risque pour les cas graves de la maladie. Si le fait d'être diabétique n'augmenterait pas la probabilité d'être infecté par le COVID-19, en revanche, une fois infectés, les patients diabétiques sont susceptibles d'être victimes d'une forme grave de la maladie. Dans une méta analyse effectuée sur 6 études en Chine, le risque relatif d'avoir une forme grave est de 2,2(53)

Une analyse a montré que chez les patients diabétiques avec une glycémie mal contrôlée, le risque de décès ou d'hospitalisation en unité de soins intensifs est beaucoup plus élevé.(54)

- L'hypertension artérielle

Une élévation mal contrôlée de la pression artérielle constitue un risque majeur de décès chez les patients. Les résultats d'une étude réalisée chez des patients COVID-19 positifs, prouve que le pourcentage des patients admis en unité de soins intensifs est plus élevé chez les personnes souffrant d'hypertension (55)

- Autres maladies sous-jacentes

- Les pathologies cardiovasculaires : L'insuffisance cardiaque (Stade NIHA3 ou 4), les maladies cardiaques, antécédents d'accident vasculaire cérébrale ou de chirurgie cardiaque.
- Les pathologies hépatiques : Les maladies hépatiques comme les cirrhoses, l'insuffisance hépatique à un stade avancé.
- L'insuffisance rénale et dialyse.
- L'asthme et les maladies respiratoires chroniques : Les personnes souffrant de maladie pulmonaire comme des bronchites chroniques ou de l'asthme développent plus souvent des formes graves de cette maladie respiratoire (environ 5%).
- Déficit immunitaire : Cancer et Immunodépression (VIH, transplantation, greffe)

- La grossesse

Les femmes enceintes sont plus sensibles à l'infection par le SARS-CoV-2. La prévalence du COVID-19 chez les femmes enceintes est de 9% et le taux d'admission en unité de soins intensifs est plus élevé (1.5%) par rapport au femmes non enceintes (0.9%). Le pourcentage des femmes enceintes ayant eu besoin à la ventilation mécanique est de 0.5%.(56)

4.6 Evolution chronologique de l'infection

L'infection par le COVID-19 passe par 3 grandes phases :

- o Phase d'incubation :

La période d'incubation ou de latence est la durée entre l'exposition et l'apparition des symptômes. Elle est en moyenne de 4 à 5 jours. Il s'agit de la même durée chez les personnes symptomatiques ou asymptomatiques.

Il a été démontré que le SARS-CoV-2 est très contagieux pendant la période de latence, où il est hautement transmissible chez l'homme.

A la fin de la période d'incubation, le degré d'infectiosité est maximal chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 en raison de la charge virale qui est la plus élevée(57)

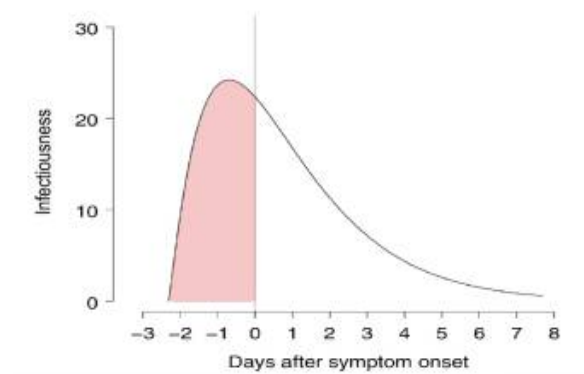


Figure 4: Le degré d'infectiosité d'une personne COVID-19 positive (57)

o Phase clinique ou phase d'état :

Caractérisée par une apparition progressive des signes cliniques selon la gravité des cas et la nature des individus (maladie sous-jacente) elle est silencieuse chez les formes asymptomatiques.

L'infection par le SARS-CoV-2 est classée en 3 stades de gravité :(58)

- ❖ Stade 1 : La phase précoce de l'infection au cours de laquelle les manifestations des voies respiratoires supérieures dominent (toux, éternuements ...)
- ❖ Stade 2 : La phase pulmonaire au cours de laquelle les patients développent une pneumonie. Le passage de l'inoculum viral de l'oropharynx au poumon se produit chez les patients dont la charge virale est relativement élevée.
- ❖ Stade 3 : La phase d'hyperinflammation au cours de laquelle les patients peuvent développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une septicémie et une défaillance d'organes.

o Phase de guérison ou convalescence :

D'après certaines études, le temps de guérison des formes symptomatiques légères et modérées est d'une semaine à 10 jours. Cependant pour les formes sévères, la guérison prend plusieurs mois et les séquelles peuvent persister plus longtemps.

5 Réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2

5.1 La réponse immunitaire innée :

L'immunité innée est une réponse immédiate qui se produit chez toute personne en absence d'exposition préalable, elle constitue la première barrière de défense contre différents agents pathogènes. Elle est de nature non spécifique (59)

D'après les articles(60),(61),(62) l'infection des cellules épithéliales des voies respiratoires et des cellules immunitaires génère des signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Récepteurs de reconnaissance de pathogènes, ou PRRs) ou par des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont permettre d'activer la réponse immunitaire innée.

Cette activation permet la libération de cytokines (TNF, IL-1, IL-6) entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires et des interférons de type I (IFN-1).

La voie des interférons de type I est centrale et importante dans la réponse antivirale initiale, il inhibe la réplication virale, protège les cellules non-infectées et stimule l'immunité lymphocytaire (lymphocytes T CD4, T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées.

La réponse immunitaire innée est immédiate elle permet l'activation de l'immunité adaptative (cellulaire et humorale) qui réagit ultérieurement en l'absence d'une exposition préalable.

Tableau 5: Tableau comparatif entre l'immunité innée et l'immunité adaptative

<i>Immunité innée ou naturelle</i>	<i>Immunité adaptée ou spécifique</i>
-Première ligne de défense contre les agents pathogènes	-Deuxième ligne de défense contre les agents pathogènes
-Réponse peu spécifique à toute sorte d'infection	-Réponse très spécifique et retardée (délai de 6 à 8 jours)
-Implique les cellules phagocytaires, les cellules NK et le complément.	-Implique les lymphocytes T (CD4 et CD8) et les anticorps produits par les lymphocytes B
-Utilise des récepteurs peu spécifiques conservés et non clonaux reconnaissant des motifs moléculaires des pathogènes.	-Utilise des récepteurs d'antigènes hautement spécifiques
-Elle active l'immunité adaptative	-Confère une protection prolongée (mémoire immunitaire)
-Absence de cellules mémoires	

5.2 La réponse immunitaire adaptative :

La réponse immunitaire adaptative repose sur l'immunité cellulaire en particulier les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8 et les cellules NK (Natural killer cells), et l'immunité humorale via les lymphocytes B producteurs d'anticorps.

La protéine Spike, la protéine M et N du virus sont les principales cibles des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques du SARS-CoV-2 , l'amplitude de la réponse cellulaire est étroitement liée avec le niveau d'expression de chaque protéine virale.(63)

L'induction rapide des lymphocytes TCD4⁺ spécifiques du SARS-CoV-2 est associée à une évolution bénigne de la maladie. Cependant l'absence des cellules T CD4⁺ est synonyme d'une évolution sévère ou fatale de l'infection (63,64)

Au cours de la phase aiguë de l'infection, la réponse cellulaire des T CD4⁺ est plus importante que celle des cellules T CD8⁺ qui sont moins constantes.(66)

Au cours de l'infection, on note que le taux des lymphocytes T (CD4 et CD8) augmente rapidement dans les premiers jours, atteint son pic et commence à décliner pour revenir à sa valeur initiale. Contrairement aux lymphocytes B producteurs d'anticorps chez qui l'augmentation est graduelle et faible mais qui persiste après l'infection. Permettant ainsi d'avoir une immunité prolongée et durable jusqu'à plus de 6 mois. (139)

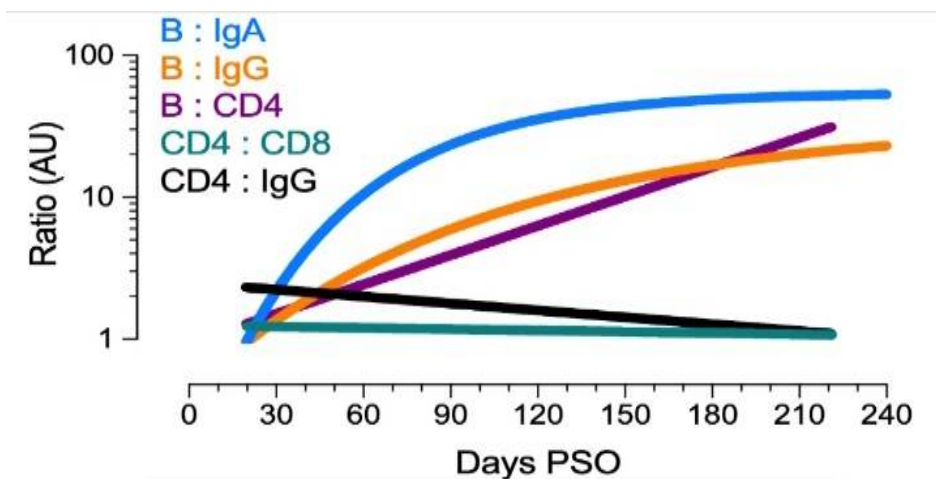


Figure 5:L'immunité prolongée (139)

La réponse humorale dirigée contre le virus du SARS-CoV-2 est activée par les protéines virales notamment la protéine Spike et la protéine N. Une étude a montré que le délai d'apparition des anticorps neutralisants est en moyenne de 7 jours.(67)

5.3 La réponse immunitaire acquise :

L'immunité acquise est celle qui est acquise, à la fois en réponse à un vaccin, ou en réponse à un virus lorsque l'on a été infecté par celui-ci. Elle se base généralement sur l'immunité humorale via les anticorps produit par les lymphocytes B et l'immunité cellulaire via les lymphocytes T CD4+ et CD8+ et cellules NK.

Une analyse chinoise(68) réalisée sur 285 patients âgés de 34 à 56 ans permet d'analyser la production d'immunoglobulines (IgG et IgM) contre le SARS-CoV-2 après infection. Les résultats montrent que durant la troisième semaine suivant le début des symptômes :

- 100% des patients ont développé des anticorps IgG spécifiques de la protéine S du virus.
- 80% ont développé des anticorps IgM spécifiques contre le virus.

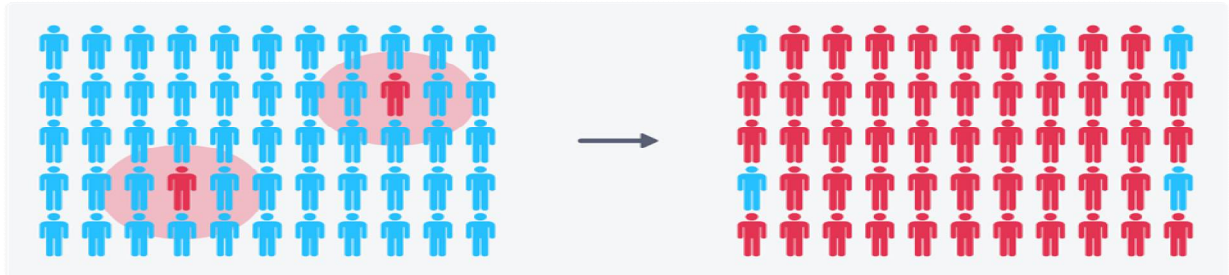
Une autre étude(68) réalisée sur les 349 premiers patients infectés dans le monde montre qu'après 6 mois ils présentaient tous des anticorps neutralisants. Chez les patients guéris une production d'anticorps spécifiques du domaine RBD(receptor-binding- domain) de la protéine S est détectée. Ces résultats indiquent l'existence d'une immunité protectrice et durable chez les patients guéris.

5.4 La réponse immunitaire collective

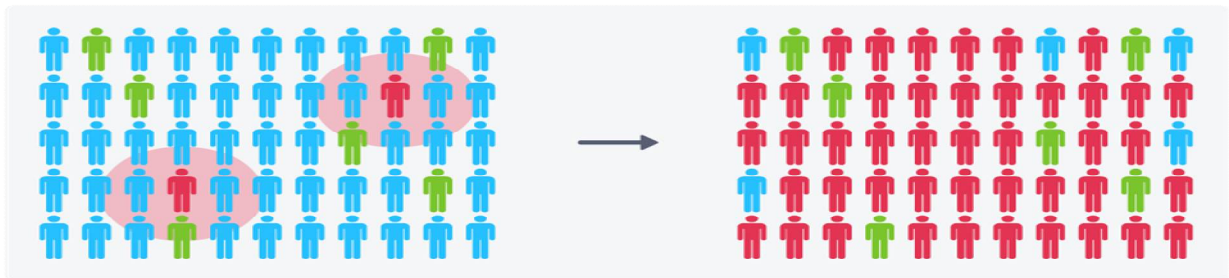
Aussi connue sous le nom d'immunité de groupe ou de population. Il s'agit d'une protection indirecte obtenue lorsqu'une population est immunisée par vaccination où par une infection antérieure. L'immunité collective ne peut être atteinte que si le taux de couverture vaccinal de la population est supérieur à 80%. Plus le nombre des personnes vaccinées augmente plus le risque de transmission du virus diminue. Lorsqu'un très grand nombre de personnes sont vaccinées, les individus immunisés forment une barrière entre les personnes contagieuses et les personnes non immunisées. De ce fait, la propagation de l'agent pathogène dans la population est significativement réduite (69)

L'immunité de groupe

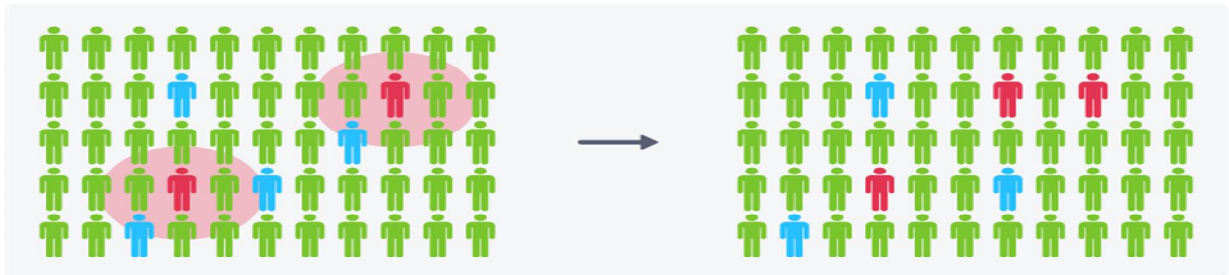
Situation n°1 : si personne n'est immunisé, la maladie contagieuse se propage et une épidémie se produit.



Situation n°2 : si quelques personnes sont immunisées, cela ne suffit pas à empêcher la propagation de l'agent pathogène.



Situation n°3 : si la plupart des personnes sont immunisées, elles empêchent la propagation de l'agent pathogène et il n'y a pas d'épidémie.



 Non immunisé mais en bonne santé

 Immunisé et en bonne santé

 Non immunisé, malade et contagieux

Figure 6: L'immunité collective(69)

6 Moyens de diagnostic

Étant donné que les signes cliniques présent chez les patients symptomatiques ne sont pas spécifiques de la maladie. Des tests de dépistage sont nécessaires pour confirmer le diagnostic chez les personnes infectées ou chez les personnes susceptibles d'être infectées en raison de leur contact avec les personnes malades.

Le diagnostic virologique du SARS-CoV-2 est basé sur 2 types d'approches :

- ❖ Diagnostic direct : Consiste à repérer le virus ou ses composants (ARN et protéines) dans différents échantillons biologiques (sécrétions respiratoires, sang, selles ...). Dans le cas de l'infection par le SARS-CoV-2, la technique de RT-PCR en temps réel est la première méthode à être utilisée pour mettre en évidence l'existence du génome viral. D'autres techniques sont actuellement utilisées, les tests moléculaires qui recherchent également le génome et les tests antigéniques qui recherchent les protéines virales.
- ❖ Diagnostic indirect : Il repose sur la recherche des anticorps et la mise en évidence de la réponse humorale dirigée contre le virus lors de l'infection.

6.1 Technique de détection des acides nucléiques par RT-PCR

La RT-PCR ou " reverse transcription polymerase chain reaction " constitue la technique de référence dans le diagnostic et le dépistage de l'infection par le SARS-CoV-2.

C'est une méthode directe de détection, elle permet de mettre en évidence la présence du matériel génétique propre à un agent pathogène par biologie moléculaire.

Au Maroc la détection qualitative de l'ARN viral est réalisée par la RT-PCR en temps réel, elle consiste à amplifier l'acide nucléique pour l'analyse ultérieure de sa séquence.

La technique de RT-PCR est basée sur 3 étapes :

- o L'extraction des acides nucléiques de l'échantillon.
- o La transcription inverse de l'ARN en ADN complémentaire en utilisant une reverse transcriptase.
- o L'amplification du génome à l'aide des amorces spécifiques de certains gènes.

Une étude réalisée sur des échantillons prélevés sur des patients atteints de COVID-19, a permis de classer les échantillons selon leur sensibilité (70):

- Le lavage broncho alvéolaire 93 %
- ❖ Les expectorations 72 %
- Les écouvillonnages nasopharyngés 63 %
- Les écouvillonnages oropharyngés 32 %

La détection du génome sur prélèvement nasopharyngé présente des risques lorsqu'elle n'est pas réalisée par un professionnel de santé. La méningite et les brèches méningées sont des complications très possibles si l'écouvillon n'est pas correctement introduit. Le test peut être négatif si l'écouvillon est introduit superficiellement ou incomplètement. (155)

Le prélèvement nasopharyngé est le prélèvement de référence utilisé pour le dépistage de l'infection, cependant son caractère invasif limite son acceptabilité par les patients surtout dans le cas de tests répétés. Un prélèvement salivaire peut être réalisé mais le résultat n'est pas considéré comme suffisamment fiable. (139)

Le résultat du test PCR est disponible en 24 heures.

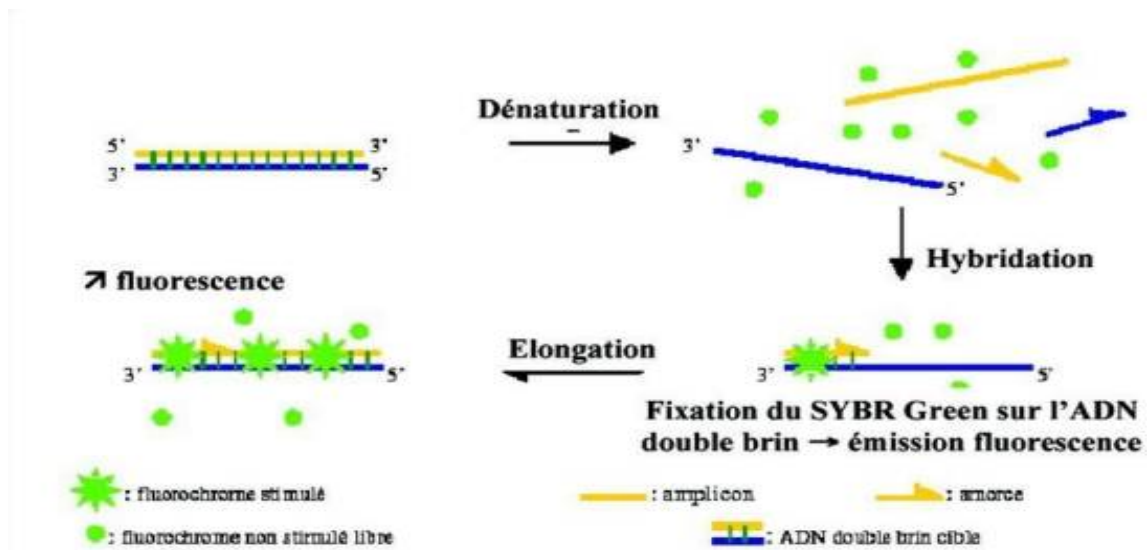


Figure 7: Détection de la présence du génome par fluorescence de SYBR Green(71)

6.2 Technique sérologique

Le test sérologique COVID-19 consiste en une prise de sang et recherche de la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre le virus : les IgM d'apparition précoce et les IgG d'apparition un peu plus tardive. Les chercheurs considèrent que les tests sérologiques ne sont pas utiles pour diagnostiquer l'infection, la plupart des personnes atteintes par le COVID-19 ne commencent à produire les anticorps qu'au moins 11 à 12 jours après apparition des premiers symptômes.

Les tests sérologiques post-vaccinaux sont très utiles, ils vérifient la présence d'anticorps protecteurs et mesurent leurs concentrations. La présence d'anticorps signifie que le sujet a rencontré le virus ou le vaccin et a développé une réaction immunitaire, comme en témoignent ces anticorps. Un résultat de test négatif n'exclut pas l'infection, il peut être dû à une prise d'échantillon trop tôt.

6.3 Test rapide de détection des anticorps :

Il s'agit d'un test immuno-chromatographique de détection qualitative des anticorps dirigés contre la protéine S et ou la protéine N du virus. Il est réalisé par application d'une goutte de l'échantillon du patient (sang total, sérum, plasma) et d'un tampon spécifique sur une cassette de chromatographie.(72)

Par attraction capillaire la réaction antigène-anticorps se traduit par la formation d'une bande colorée. Cette réaction doit obligatoirement contenir un contrôle test (bande test réactive) et une ou deux autres bandes : une bande lorsque le test détecte les anticorps totaux et deux bandes lorsque le test différencie les anticorps IgG et IgM.

Il s'agit d'un test rapide qui peut être réalisé en dehors d'un laboratoire de biologie médicale, les résultats sont obtenus en 10 à 15 minutes.

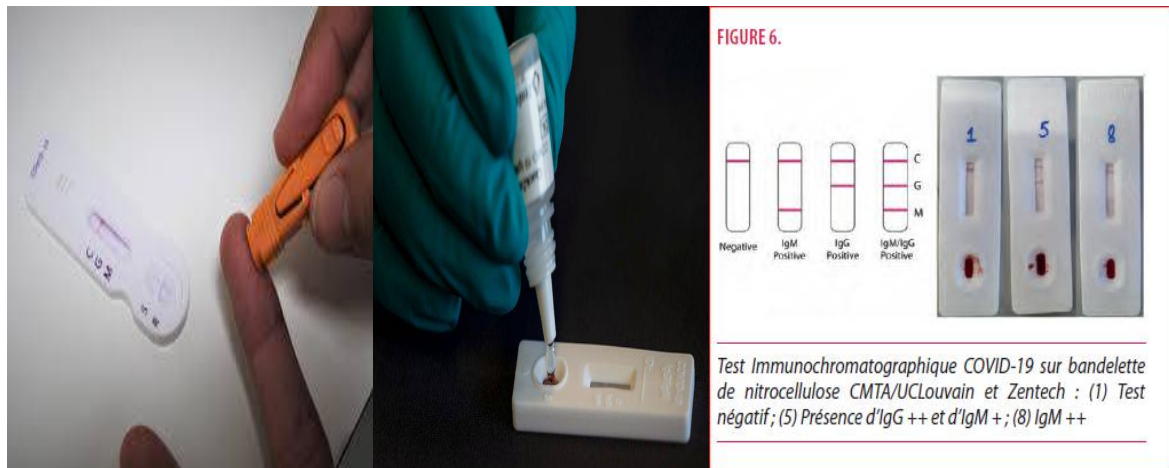


Figure 8: Test rapide de détection des anticorps du COVID-19

6.4 Test antigénique :

Le test antigénique rapide permet de rechercher la présence des protéines du virus dans l'échantillon. C'est un test manuel simplifié à lecture directe à l'image des tests de grossesse vendus en pharmacie. Le principe est fondé sur l'immuno-chromatographie (comme le test de détection des anticorps). Son atout réside dans la rapidité des résultats (10 à 15 min). Néanmoins ce type de test présente une sensibilité moins importante que le test PCR.(72)

6.5 Moyens radiologiques et Scanner :

Sur le plan radiologique, selon une étude menée sur 99 patients, 75% avaient une pneumonie bilatérale et 25% présentaient une pneumonie unilatérale avec de multiples marbrures et opacités en verre dépoli. Aux États-Unis, des opacités striées basales dans les deux poumons ont été identifiées chez les premiers cas d'infection.

Le scanner thoracique permet de distinguer des images en verre dépoli, des foyers de condensation alvéolaires, des opacités linéaires, un épaississement au niveau des parois bronchiques et rarement des pleurésies et des épanchements péricardiques.(73,74)

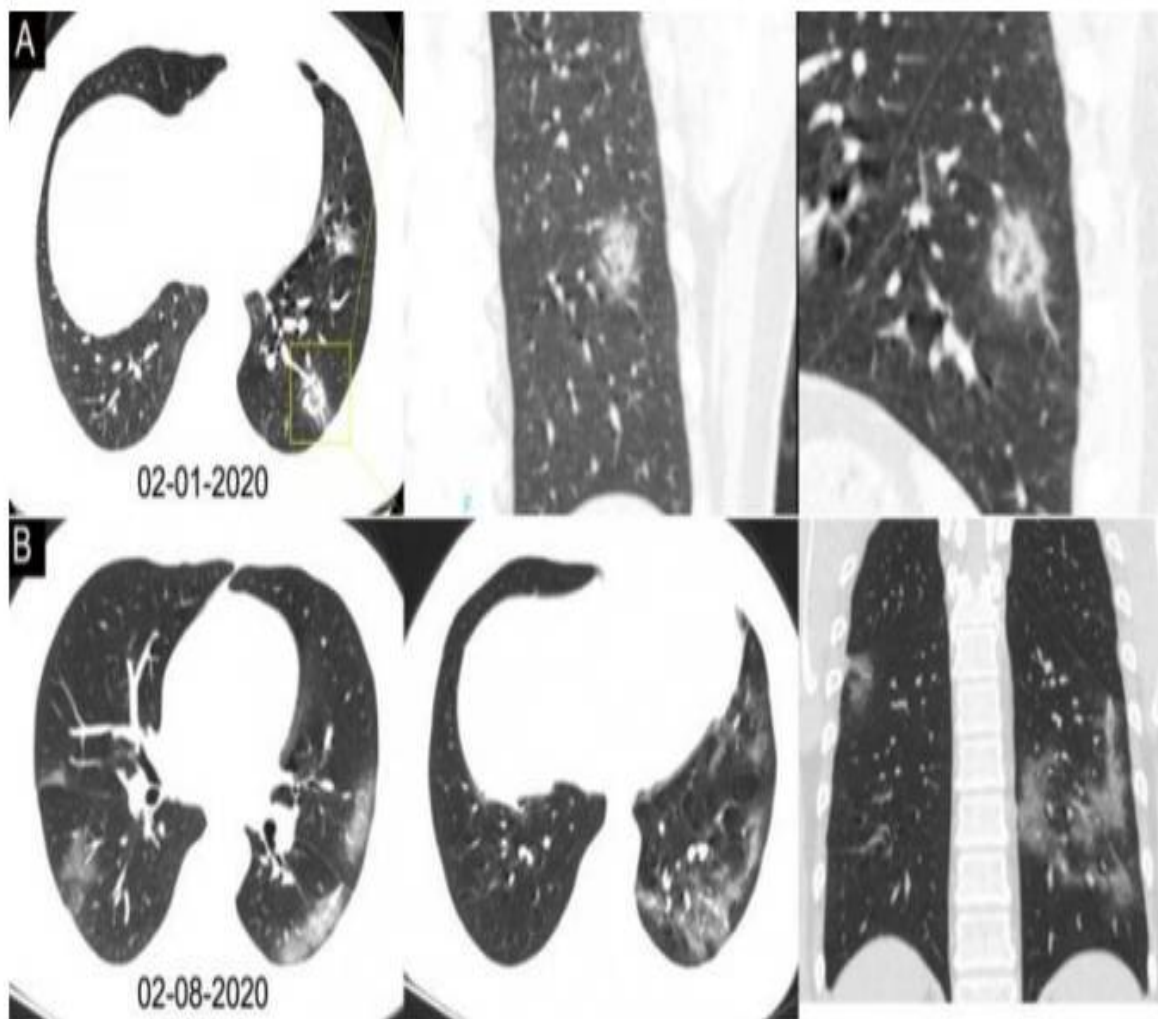


Figure 9: Image de la pneumonie chez un patient COVID-19 positif

Le scanner thoracique d'un patient de 34 ans avec un test RT-PCR positif

A- Stade précoce de la pneumonie : l'image montre un nodule avec un signe d'évanouissement dans le lobe inférieur gauche.

B- Après 7 jours, une zone multifocale en verre dépoli est apparue.

Selon la revue de littérature LANCET (155) la radio du thorax n'est pas indiquée dans le diagnostic du COVID-19, le mieux c'est de privilégier le scanner thoracique. Celui-ci ne doit pas être recommandé pour le dépistage mais plutôt réservé aux formes sévères présentant des signes de gravité ou utilisé chez les patients avec des comorbidités et maladies sous-jacentes.

L'échographie pulmonaire possède l'avantage d'être sensible et disponible, elle permet de montrer un épaississement pleural, des lignes B hétérogènes et des îlots de condensation.

6.6 Modifications biologiques :

De nombreux changements biologiques accompagnent l'infection par le COVID-19

❖ Bilan hématologique :

- O Une élévation du taux de polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie étendue aux lymphocytes T CD4 et T CD8, le ratio T CD4/ T CD8 reste constant (75)
- O L'anémie et la thrombopénie sont faiblement identifiées (76)
- O Bilan de la coagulation : une diminution du taux de prothrombine (94 % des patients) et une augmentation des D-dimères (23,3–46,4 %) (21,76)

❖ Bilan biochimique :

- O Une élévation du rapport ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7–31 %)(76)
- O Hyperbilirubinémie (5,1–10,5 %)(76)
- O Une élévation des marqueurs d'inflammations (CRP) chez 60,7–85,6 % des cas jusqu'à 150 mg/L(23)
- O Hypoalbuminémie (23)
- O Hyperferritinémie (78,5–80 %)(23)
- O Elévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë(23)
- O Elévation du taux des LDH chez environ 40 % des patients.
- O Insuffisance rénale aiguë (jusqu'à 4,5 %) avec une élévation de l'urée.(76)

7 Traitement

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique contre le COVID-19, les protocoles thérapeutiques sont très variables d'un pays à l'autre. Le traitement est plutôt symptomatique visant à compenser et corriger les défaillances viscérales, cardiaques, pulmonaires et rénales.

Le protocole thérapeutique de la prise en charge est adapté pour chaque patient et dépend de la gravité des signes cliniques. Il peut connaître des modifications en cas d'amélioration ou de détérioration de l'état clinique du malade.

7.1 Les moyens thérapeutiques

7.1.1 Les antiviraux :

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique pour le COVID-19, de nombreux médicaments antiviraux ont été utilisés pour bloquer une phase spécifique du cycle viral.

- L'association Lopinavir-Ritonavir

Ils appartiennent à la classe des inhibiteurs de protéases, utilisés lors des récentes pandémies du SARS-CoV et du MERS-CoV. Cette association a prouvé son efficacité in vitro contre le SARS-CoV-2 en inhibant la réplication du virus.(78) Elle est utilisée principalement dans le traitement du VIH1, disponible sous forme de comprimés pelliculés (deux dosages : 200/50mg ou 100/25mg) et de solution buvable dosée à 80/20 mg/ml.

L'association est indiquée dans le traitement des personnes souffrant d'une arythmie cardiaque et chez qui l'administration de la chloroquine entraîne des crises cardiaques parfois mortelles.

Liste exhaustive des effets indésirables liés à cette association (79):

- Très fréquents (plus de 10 % des cas) : diarrhées, nausées, infection respiratoire.
- Fréquent (1 à 10 % des cas) : vomissements, douleurs abdominales, hypertension artérielle, diabète, perte de poids, anxiété, étourdissements, insomnie, fatigue, maux de tête, migraine, hémorroïdes, impuissance, troubles menstruelles,

faiblesse musculaire, douleurs articulaires ou musculaires, sueurs nocturnes, démangeaisons eczéma, éruption cutanée, réaction allergique, augmentation des transaminases, hyperlipidémie, baisse des globules rouges et des globules blancs

- Peu fréquents (moins de 1 % des cas) : rêves anormaux, perte ou altération du goût, chute de cheveux, anomalies de l'électrocardiogramme, constipation, aphtes, défécation involontaire, saignement intestinal ou rectal, augmentation de l'appétit, prise de poids, baisse de la libido, bourdonnement d'oreilles, vertiges, tremblements, trouble de la vision, inflammation des vaisseaux sanguins, présence de sang dans les urines, phlébite.

- Le Remdesivir

Analogue nucléosidique à large spectre utilisé contre divers virus à ARN (80) et précédemment utilisé pour traiter le virus Ebola. Il possède une activité antivirale puissante sur les coronavirus humains. Il est considéré comme l'une des options thérapeutiques les plus utilisées contre le SARS-CoV-2. Le 3 juillet 2020 le Remdesivir a reçu une AMM conditionnelle pour le traitement des patients présentant des pneumonies associées au COVID-19 (139)

Une administration précoce de Remdesivir permet de réduire de manière significative la charge virale au niveau pulmonaire et d'améliorer les signes cliniques et restaurer la fonction respiratoire(81) L'administration du remdesivir nécessite une surveillance très étroite, il entraîne des hypotensions parfois sévères ainsi que des atteintes rénales et hépatiques.

- Le favipiravir

C'est un antiviral utilisé contre Ebola, selon les essais cliniques menés dans les hôpitaux de Wuhan, il permet de réduire la durée de la maladie à 4 jours et minimiser les signes de la pneumonie. Mais en raison de ses effets secondaires importants, notamment les déformations fœtales chez la femme enceinte, il a été interdit en Europe et aux Etats-Unis.(82)

- Le Molnupiravir :

Antiviral à large spectre, il bloque la réplication du SARS-CoV-2, utilisé chez les personnes présentant des signes de gravité. La dose recommandée est de 800mg 2 fois par jour pendant 5 jours.

7.1.2 La chloroquine et l'hydroxychloroquine :

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des antipaludéens de synthèse utilisées dans la prophylaxie et le traitement du Paludisme, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé. Elles possèdent des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antivirales.(83)

Les mécanismes d'action de la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont multiples, elles entraînent une alcalinisation lysosomale (augmentent le pH endosomal/lysosomal), une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, une modification de la glycosylation de l'ECA2, un blocage de la réplication virale et des activités immunomodulatrices .(84)

Liste exhaustive des effets indésirables liés à l'utilisation de la chloroquine:(85)

- Très fréquents : troubles gastro-intestinaux notamment les nausées, les vomissements et les diarrhées, insomnie, maux de tête, démangeaisons.
- Fréquents : dépression, étourdissements, troubles de l'accommodation, vision floue, éruption cutanée, réaction allergique (urticaire, œdème de Quincke).
- Rares : agitation, anxiété, troubles du sommeil, confusion, hallucinations, atteinte des nerfs, coloration ardoisée, en particulier des ongles et des muqueuses, aggravation d'un psoriasis existant, chute de cheveux.
- Très rares : psychose, convulsions, torticolis, mouvements involontaires, bourdonnement d'oreilles, surdité, photosensibilité, réaction cutanée grave, troubles du rythme cardiaque, hypoglycémie, anomalie de la numération formule sanguine, augmentation des transaminases.

La posologie diffère selon le type de la maladie à traiter :

Tableau 6: Posologie de la chloroquine (85)

Indications	Posologie
Traitement des formes graves COVID-19	200 mg x 2/j pendant 7 jours.
Traitement préventif du paludisme	1 comprimé de 100mg 1 fois/jour. Le traitement commence le jour du départ et se termine 4 semaines après le retour.
Traitement curatif du paludisme	Le premier jour : 6 comprimés de 100 mg en une prise, puis 3 comprimés 6 heures plus tard. Les 2 ^{ème} et 3 ^{ème} jour : 3 comprimés par jour, en une prise à heure fixe.
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde	Traitement d'attaque : 2 ou 3 comprimés de 100 mg par jour Traitement d'entretien : 1 ou 2 comprimés de 100mg par jour
Traitement du lupus érythémateux disséminé	La dose initiale est 1 ou 2 comprimés de 100 mg par jour. Le médecin adapte ensuite la dose en fonction de l'évolution des lésions.

La chloroquine peut provoquer des arythmies cardiaques potentiellement graves, en particulier en cas d'hypokaliémie, d'insuffisance cardiaque non contrôlée, d'infarctus du myocarde récent ou de ralentissement cardiaque sévère. Un électrocardiogramme (ECG) est indiqué au cours du traitement pour s'assurer de l'absence de toutes anomalies cardiaques.(85)

7.1.3 L'Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires et respiratoires chroniques en raison de ses effets immunomodulateurs et antimicrobiens. Il agit en réduisant la production des cytokines et en inhibant l'activation des neutrophiles. Ce médicament a montré une forte capacité à inhiber la réplication virale du SARS-CoV-2 in vitro (86,87)

Liste exhaustive des effets indésirables liés à l'Azithromycine : (88)

- Très fréquents : diarrhée.
- Fréquents : maux de tête, vomissements, nausées, douleurs abdominales, anomalie de la numération formule sanguine.
- Peu fréquents : candidose, rhume, mal de gorge, manque d'appétit, digestion difficile, constipation, flatulence, bouche sèche, troubles visuels, bouffées de chaleur, essoufflement, saignement de nez, démangeaisons, urticaire, sécheresse de la peau, transpiration excessive, photosensibilité, douleur musculaire, mal de dos ou du cou, difficulté à uriner, nervosité, insomnie, sensation vertigineuse, somnolence, trouble du goût, fourmillements des extrémités.
- Rares : agitation.
- Effets indésirables très rares, mais potentiellement graves : réaction allergique (œdème de Quincke), hépatite, diarrhée importante, troubles du rythme cardiaque (allongement de l'espace QT), réaction cutanée grave (syndrome de Stevens- Johnson et de nécrolyse épidermique toxique)

7.1.4 Les anti –interleukines

L'infection par le COVID-19 induit un orage cytokinique (une réaction inflammatoire soudaine entraînant un syndrome de détresse respiratoire) caractérisé par une élévation des cytokines inflammatoires (IL6 : interleukine 6), des marqueurs de l'inflammation (CRP), la ferritine et les D-dimères. Les anti-interleukines sont des immunomodulateurs qui agissent en bloquant la cascade inflammatoire (138)

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal spécifique du récepteur de l'interleukine 6. Il est principalement utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton et la maladie de Still. Son objectif est de prévenir les complications graves de la maladie à savoir le choc cytokinique pouvant entraîner une défaillance multiviscérales (140)

7.1.5 Les corticoïdes :

Indiqué par l'OMS chez les formes graves de COVID-19. La corticothérapie est prescrite chez tout patient hospitalisé et chez les patients sous oxygénothérapie quel que soit son débit.

La molécule de première intention est la Dexaméthasone. Elle appartient à la famille des corticostéroïdes et possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Elle a fait ses preuves face à l'infection, elle permet d'améliorer la survie et de réduire l'inflammation causée par la maladie. L'essai RECOVERY a démontré que la Dexaméthasone réduit le taux de mortalité d'environ un tiers chez les patients hospitalisés testés positifs au COVID-19 sous ventilation mécanique invasive et diminue le taux de mortalité d'un cinquième chez les patients sous oxygène. Cependant aucun avantage n'a été constaté chez les patients sans assistance respiratoire.(89)

L'utilisation des corticoïdes peut être associée à un risque important d'infections bactériennes et à une augmentation de la mortalité et la résistance aux antiviraux dans le cas de pneumonie.(90)

La dose recommandée est 6 mg par jour par voie intraveineuse ou orale pendant 7 à 10 jours. D'autres corticoïdes peuvent être utilisés en cas d'absence de Dexaméthasone, il s'agit du Méthylprednisolone, Prednisone et de l'Hydrocortisone.

Liste des effets indésirables liés à la Dexaméthasone :(91)

- o Troubles hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- o Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, baisse de la tolérance au glucose, irrégularités menstruelles.
- o Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux

- o Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives
- o Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- o Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation, convulsions, dépression
- o Troubles oculaires : glaucome, cataracte.
- o Réactions allergiques : réactions anaphylactiques, urticaire, bronchospasmes, eczéma de contact.

7.1.6 Les anticoagulants

Le COVID-19 est responsable d'un orage cytokinique qui favorise la coagulation du sang et la formation de caillots sanguins qui peuvent entraîner des accidents vasculaires mortels ainsi que des embolies pulmonaires. Il est donc impératif d'écarter une embolie pulmonaire en cas de symptômes respiratoires nécessitant de l'oxygène ou de toute autre manifestation évoquant une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)

Les anticoagulants utilisés dans le cadre du COVID-19 sont HBPM (héparine bas poids moléculaire) et l'HNF (héparine non fractionnée), ils peuvent être prescrit à dose curative ou préventive en fonction de l'état du malade.

- o En préventif : Chez les patients alités, ou chez les personnes obèses avec un IMC>30, ou chez les patients présentant des antécédents de maladies thrombo-embolique veineuse (MTEV)
- o En curatif : En milieu hospitalier dans le traitement de la phase inflammatoire si le taux de D-dimères>3000ng/l ml, taux de fibrinogène>8g/l, CRP>150mg/l ou dans le cas d'une ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle) ainsi que chez les personnes présentant un cancer actif ou des antécédents de MTEV.

Liste des effets indésirables liés à l'utilisation des héparines:(92)

- Très fréquents : hémorragies de gravité variable, élévation transitoire des transaminases.
- Fréquents : hématomes au point d'injection, maux de tête, urticaire, démangeaisons, rougeur cutanée.
- Peu fréquents : éruption bulleuse, douleur durable au point d'injection pouvant se traduire par une lésion de la peau
- Rares : hyperkaliémie, baisse des plaquettes sanguines, réaction allergique sévère.

Avant de débuté un traitement à base d'héparine, il est essentiel de réalisé un bilan comprenant les examens suivants :

- Numération formule sanguine
- CRP et glycémie
- Bilan rénal et Hépatique

7.1.7 L'oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie est indiquée chez les patients COVID-19 positifs admis en hospitalisation avec une désaturation de moins de 95% à l'air libre et ou avec une polypnée >30 cycles par minute et/ou des signes de gêne respiratoire. Selon le Vidal, seulement 15 % des patients infectés nécessitent une hospitalisation(93)

La mesure de la saturation en oxygène est systématique chez tout patient pour qui l'infection est suspectée ou prouvée. Une assistance respiratoire rapide et efficace permet de minimiser le degré de complications et de mortalité. Chez les patients à formes modérées le suivi se fait en ambulatoire, toute valeur de SpO2 inférieure à 94 % à l'air ambiant avec une fréquence respiratoire supérieure 22/min, impose le transfert du patient aux service des urgences sous oxygénothérapie(93)

Selon la sévérité de l'atteinte, il existe plusieurs dispositifs d'oxygénation : les lunettes nasales, les masques à haute concentration en oxygène, les canules nasales souples et l'intubation.

7.2 Indication du traitement

7.2.1 Fromes légères

Concernant les malades présentant des formes mineures de l'infection en absence des signes de complications, le ministère de la santé a proposé une prescription standard pour le traitement en ambulatoire de ces patients.

- ❖ Repos : 8h /j de sommeil et interdiction des activités physiques excessives.
- ❖ Alimentation saine et équilibrée
- ❖ Hydratation suffisante : boissons abondantes 2 à 3 litre / j
- ❖ Paracétamol : Si fièvre 1g x 3/j
- ❖ Azithromycine 500mg (AZ, Azix) : 1 Cp le 1er jour puis ½ Cp/j les 3 jours suivants
- ❖ UltraLevure : Si diarrhée 1 sachet x 2/j
- ❖ Omeprazol (Prazol, Omiz, IPP) : 1 gélule le matin 30 min avant repas
- ❖ Vitamine C 1000mg : 1 Cp x 2/j pendant 7 jours
- ❖ Sulfate de Zinc 45 mg (Zinaskin) : 1Cp/j pendant 7 jours
- ❖ Vitamine D 25 000 UI (D-Cure) : une ampoule par semaine pendant un mois.

7.2.2 Formes modérées et sévères

Pour les formes modérées et sévères, le ministère de santé marocain a mis en place un protocole national thérapeutique de prise en charge des patients en ambulatoire ou en milieu hospitalier selon la sévérité des signes cliniques et l'évolution de l'infection.



Ministère de la Santé
N° 001/19/001/2020
Ministère de la Santé de la République de Madagascar

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

Version janvier 2022

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

8 Prévention

En absence traitement spécifique contre le COVID-19, les moyens préventifs jouent un rôle primordial pour limiter la transmission du virus et sa propagation. Le Maroc a mis en place plusieurs mesures restrictives de protection que ça soit à l'échelle individuelle ou collective afin de faire face à cette pandémie.

8.1 Prévention individuelle :

- ❖ **L'hygiène des mains** : le lavage simple des mains par frottement avec de l'eau et du savon neutre pendant 30 secondes a fait ses preuves dans le cadre de l'infection par le COVID-19, il permet d'inhiber le virus. Il est indispensable après tout contact inter-individuel ou des surfaces externes ainsi que toute manipulation d'objets non désinfectés. Il faut impérativement éviter de se toucher les yeux, le nez, la bouche avant de se laver les mains. Le gel hydro-alcoolique contenant au moins 60% d'alcool peut également être utilisé, le seul risque qu'il présente est celui du dessèchement des mains.
- ❖ **Le port du masque** : il doit être bien porté en couvrant le nez et la bouche, renouvelé toute les 4 heures. C'est un moyen indispensable pour limiter la transmission du virus. On distingue 3 types de masques :
 - o Le masque médical ou chirurgical : empêche la projection de sécrétions ou de salive pouvant contenir des particules virales. Il contient une couche imperméable qui protège le porteur du masque du risque d'exposition aux fluides biologiques.
 - o Masque de protection respiratoire : il protège le porteur contre l'inhalation des gouttelettes ou particules virales en suspension dans l'air. Il s'agit des masques FFP1, FFP2 et FFP3.
 - o Le masque grand public : c'est un masque non médical, composé simplement de tissu, son efficacité est plus faible que les autres types de masques.

- ❖ **Equipements de protection individuelle :** Le personnel médical chargé du prélèvement ou les personnes responsables des soins doivent obligatoirement porter des masques de protection, une blouse ou une combinaison de bloc, une sur-blouse à usage unique, des lunettes de protection ou une visière, des gants et set sur chaussure.
- ❖ **Désinfecter et aérer les espaces intérieurs :** Nettoyage et désinfection des objets et surfaces les plus fréquemment touchés en respectant le guide de désinfection(95). Assurer une aération adéquate des chambres et des endroits clos pour faire renouveler l'air intérieur.
- ❖ **Contrôle de l'infection dans le cadre des structures de soins :** Les patients testés positifs au COVID-19 doivent être placés dans des chambres d'isolement à pression négative avec une évacuation directe de l'air.

8.2 Prévention collective :

- **Distanciation physique :** Il est conseillé aux individus d'éviter les contacts étroits en gardant une distance de sécurité de 2 mètres avec les autres personnes dans les espaces intérieurs et extérieurs.(96) L'OMS a fixé la distance de 1 mètre comme distance minimale de sécurité(97)
- **Dépistage de masse :** Dépistage des individus au sein des structures sanitaires afin d'identifier rapidement les cas, d'isoler les personnes infectées et mettre les cas-contacts en quarantaine.
- **Eviter les rassemblements et les endroits surpeuplés. Respecter les règles du confinement et couve feu.**
- **La vaccination :** Participer à la campagne de vaccination pour atteindre l'immunité collective en couvrant au moins 80% de la population.

9 La vaccination

En absence de schéma thérapeutique spécifique contre l'infection par le SARS-CoV-2, la vaccination joue un rôle majeur dans la prévention de la maladie. L'objectif principal est de protéger la population en réduisant le taux de morbidité et mortalité.

A l'heure actuelle la principale cible antigénique des vaccins développés contre le COVID-19 est la sous unité S1 de la protéine Spike du virus, son exposition membranaire permet sa reconnaissance par le système immunitaire. (64)

9.1 Rappel sur les types de vaccins :

9.1.1 Vaccin sous unitaire :

Il s'agit de vaccin acellulaire, qui ne contient que des fragments antigéniques purifiés de l'agent pathogène (Protéine S du virus ou une partie de cette protéine). Il s'agit d'une technique plus sûre qui nécessite l'ajout d'adjuvant pour induire une réponse immunitaire protectrice.

Exemples de vaccins sous unitaire : vaccin contre la Coqueluche, contre la méningite à méningocoque et contre l'hépatite B(98)

9.1.2 Vaccin vivant atténué :

Ces vaccins sont composés d'agents infectieux atténués (agent virulent dépouiller de son effet pathogène), ils entraînent une réponse immunitaire proche de celle induite par une infection naturelle. Ils ne nécessitent pas l'ajout d'adjuvant et nécessitent souvent qu'une seule immunisation.

Ce type de vaccin est contre indiqué chez la femme enceinte et chez les personnes immunodéprimées ou traitées par immunosuppresseurs.

L'efficacité vaccinale diffère selon le mode d'administration du vaccin : injection intramusculaire, sous cutanée ou intradermique.

Exemples de vaccins atténués : vaccin contre la rougeole, contre la variole et contre la fièvre jaune(98)

9.1.3 Vaccin inactivé :

Les vaccins inactivés ou inertes sont des vaccins qui ont perdu tout pouvoir infectant par processus physicochimiques. Ils sont donc dépourvus de tout risque infectieux. Ils nécessitent plusieurs injections pour aboutir à une immunisation suffisante

Ce type de vaccin est constitué de virus inactivé auquel de l'aluminium ou un autre adjuvant est associé pour stimuler la réponse immunitaire.

Il est bien toléré chez la femme enceinte et chez les personnes immunodéprimées.

Plusieurs vaccins à base de virus inactivé sont utilisés dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2 à savoir le vaccin Covaxin de Bharat Biotech et le vaccin Sinopharm.

Exemple de vaccin inactivé : vaccin contre la Poliomyélite(98)

9.1.4 Vaccin à vecteur :

Il permet l'introduction directe de la protéine S dans l'organisme humain, cette méthode consiste à modifier un virus inoffensif pour l'homme de telle façon que sa surface comporte la protéine S. Ce virus joue donc le rôle d'un transporteur ou vecteur viral.

Exemple de vaccin à vecteur : vaccin contre Ebola, vaccin AstraZeneca, vaccin Janssen.

9.1.5 Vaccin à ADN :

Parmi les vaccins développés par l'institut Pasteur, le vaccin à ADN est un concept novateur. Le principe est d'introduire un segment d'ADN viral dans les cellules humaines. Ce fragment est alors reconnu par les cellules et transcrit en ARN capable d'entraîner la fabrication de la protéine Spike du virus.

L'organisme devient alors une sorte d'usine de production des protéines Spike. Enfin, le système immunitaire reconnaît cette protéine et induit une réponse immunitaire protectrice(99)

Les avantages de ce type de vaccin sont : il est sans risque infectieux, la réponse immunitaire est dirigée directement sur l'antigène voulu, développement facile, induit une réponse immunitaire de longue durée.

9.1.6 Vaccin à ARN :

Un vaccin à ARN ou vaccin à ARN messenger, est un type de vaccin qui active le système immunitaire par le moyen d'ARNm. Après injection, l'ARN messenger est traduit en la protéine S en utilisant la machinerie cellulaire de l'hôte, cette dernière est reconnue par le système immunitaire et entraîne la production des anticorps. L'ARN messenger est éliminé par les cellules de l'organisme

Les vaccins à ARNm n'interagissent pas avec l'ADN de l'hôte. Ils sont produits in vitro chose qui facilite leur production.

Les vaccins Pfizer et Moderna sont les premiers vaccins anti COVID-19 à avoir obtenu l'approbation.

9.2 Les vaccins approuvés par l'OMS

La liste des vaccins anti COVID-19 approuvés par l'OMS est la suivante :(100)

- ✓ Le vaccin de Pfizer/BioNTech le 31 décembre 2020
- ✓ Le vaccin AstraZeneca/AZD1222 le 16 février 2021
- ✓ Le vaccin Janssen/Ad26.COV 2.S le 12 mars 2021
- ✓ Le vaccin Moderna COVID-19/ mRNA-1273 le 30 avril 2021
- ✓ Le vaccin Sinopharm COVID-19/ BBIBP-CorV le 7 mai 2021
- ✓ Le vaccin Sinovac-CoronaVac le 1 juin 2021
- ✓ Le vaccin Bharat Biotech BBV152 /COVAXIN le 3 novembre 2021
- ✓ Le vaccin NVXCoV2373/ Nuvaxovid le 20 décembre 2021

9.3 Vaccins utilisés au Maroc

Depuis le 28 janvier 2021, le Maroc premier pays africains à commencer une campagne de vaccination de masse contre le COVID-19. Jusqu'au 5 juin 2022, 24 835 755 ont reçus la première dose du vaccin, 23 317 291 ont reçus la deuxième et 6 444 203 ont reçus la troisième dose.

L'objectif de cette campagne est d'atteindre l'immunité collective ceci ne peut être possible que si on atteint un taux de couverture vaccinal de 80% (28.8 Millions de personnes)

Tableau 8: Comparaison des propriétés des vaccins COVID-19 (96–98)

	<i>Vaccin Pfizer/BioNTech</i>	<i>Vaccin Moderna COVID-19</i>	<i>Vaccin AstraZeneca/AZD1222</i>	<i>Vaccin Janssen/Ad26.COV 2.S</i>	<i>Vaccin Sinopharm/BBIBP-CorV</i>
Plateforme et composition	Vaccin à ARN messenger composé de molécules d'acides ribonucléique ARNm codant pour la protéine virale S.	Vaccin à ARN messenger composé de molécules d'acides ribonucléique ARNm codant pour la protéine virale S.	Vaccin à vecteur adénoviral non répliquatif codant pour la protéine S du virus.	Vaccin à vecteur adénoviral non répliquatif codant pour la protéine S du virus.	Vaccin inactivé
Excipients	Lipides, chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique, saccharose et de l'eau pour préparation injectable.	Lipide SM-102, cholestérol, trometamol, Chlorhydrate de trometamol, acide acétique, DSPC, PEG, acétate de sodium trihydraté, saccharose et de l'eau pour préparation injectable.	L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, chlorure de magnésium, polysorbate 80 (E 433), saccharose, éthanol, chlorure de sodium et eau pour préparation injectable.	acide citrique monohydraté, citrate trisodique dihydraté, éthanol, polysorbate 80, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, 2-hydroxypropyl-B-cyclodextrine (HBCD) et de l'acide chlorhydrique.	Hydroxyde d'aluminium
Présentation	Flacon multi doses (6 doses) Dispersion blanche à blanc cassé prête à diluer.	Flacon multi doses (10 doses) Dispersion blanche à blanc cassé prête à diluer.	Flacon multi doses (10 doses) Suspension incolore à légèrement brune limpide à légèrement opaque prête à l'emploi.	Flacon multi doses 5 doses) Suspension incolore à légèrement jaune limpide à très opalescente prête à l'emploi.	Seringue préremplie de 0.5 ml

Administration	Injection intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.	Injection intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.	Injection intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.	Injection intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.	Injection intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.
Surveillance post vaccinale	Surveillance étroite minimum de 15 minutes	Surveillance étroite minimum de 15 minutes	Surveillance étroite minimum de 15 minutes	Surveillance étroite minimum de 15 minutes	Surveillance étroite minimum de 15 minutes
Conservation	- 70°C pendant 6 à 13 mois. Une fois décongelé il doit être conservé entre 2 à 8 °c pendant 5 jours. Ne pas recongeler	-15 à -25 °c	Au réfrigérateur (2 à 8°C) à l'abri de la lumière	Au réfrigérateur (2 à 8°C) à l'abri de la lumière	Au réfrigérateur (2 à 8°C) à l'abri de la lumière
Schéma vaccinal	2 doses espacées de 21 jours	2 doses espacées de 28 jours	2 doses espacées de 28 à 84 jours d'intervalle	Une seule dose unique	2 doses espacées de 21 jours
Efficacité	94 à 95 % d'efficacité selon les données des essais cliniques	94 à 95 % d'efficacité selon les données des essais cliniques	62 à 80 % d'efficacité selon les données des essais cliniques	93 % d'efficacité selon les données des essais cliniques	79% d'efficacité selon les données des essais cliniques
Coût	17 euros	31 euros	3 euros	8 euros	19-36 dollars

9.4 Contre-indications des vaccins anti COVID-19

La seule contre-indication définitive des vaccins anti COVID-19 est l'antécédent d'allergie sévère : Choc anaphylactique et Œdème de Quincke à un composant du virus notamment le polyéthylène glycol ou le polysorbate.

Tableau 9: Contre-indications temporaires et définitives des vaccins COVID-19

Manifestations allergiques	Conseil pour la vaccination	Durée de surveillance après la vaccination	Conduite à tenir spécifique
Antécédent d'allergie à un des composants du vaccin (en particulier aux polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée aux polysorbates)	Contre indiqué	Ne pas vacciner	Adresser en allergologie
Antécédent de réaction immédiate (bronchospasme, urticaire généralisé, anaphylaxie) à une première injection d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19	Contre indiqué	Ne pas vacciner	Adresser en allergologie
Antécédent de réaction immédiate (bronchospasme, urticaire généralisé, anaphylaxie) à un autre vaccin (hors réaction locale) ou à un médicament non identifié	Reportée	Vacciner après avis d'expert	Adresser en allergologie
Toute autre antécédent allergique	Vaccination normale	15 à 30 min	Non

10 Situation épidémiologique du Coronavirus

10.1 Evolution de la morbidité et létalité

Jusqu'au 25 mai 2022, 524 339 768 cas de coronavirus sont confirmés à travers le monde dont 6 281 260 décès, ont été signalés par l'organisation mondiale de la santé depuis le début de la pandémie(101)

La Chine, foyer initial de l'épidémie n'a enregistré que 2 454 111 cas d'infections sur les 524 millions de cas.

Selon les statistiques internationales du 25 mai 2022 (100,101) les pays les plus touchés par cette pandémie sont :

- o Les Etats Unis avec 82 549 419 cas d'infections et 994 931 décès
- o L'Inde avec 43 142 192 cas d'infections et 524 507 décès
- o Le Brésil avec 30 803 995 cas d'infections et 665 666 décès
- o La France avec 28 518 939 cas d'infections et 144 730 décès
- o L'Allemagne avec 26 159 106 cas d'infections et 138 643 décès
- o Le Royaume-Uni 22 271 126 avec cas d'infections et 178 221 décès
- o La Russie avec 18 305 973 cas d'infections et 378 609 décès
- o La Corée du sud avec 18 017 923 cas d'infections et 24 029 décès

10.2 Situation épidémiologique au Maroc

Jusqu'au 25 mai 2022, le ministère de la santé national annonce 1 166 916 le nombre total des contaminations depuis le premier cas signalé en mars 2020 au Maroc. Le nombre de cas rétablis est de 1151 589, le taux de guérison est de 95.8%. Quant au décès le nombre s'élève à 16 080 cas avec un taux de létalité de 1.2%(103)

A partir du mois de janvier 2022, le Maroc a fait face à une troisième vague de coronavirus, le nombre de contamination a augmenté pour atteindre son pic.

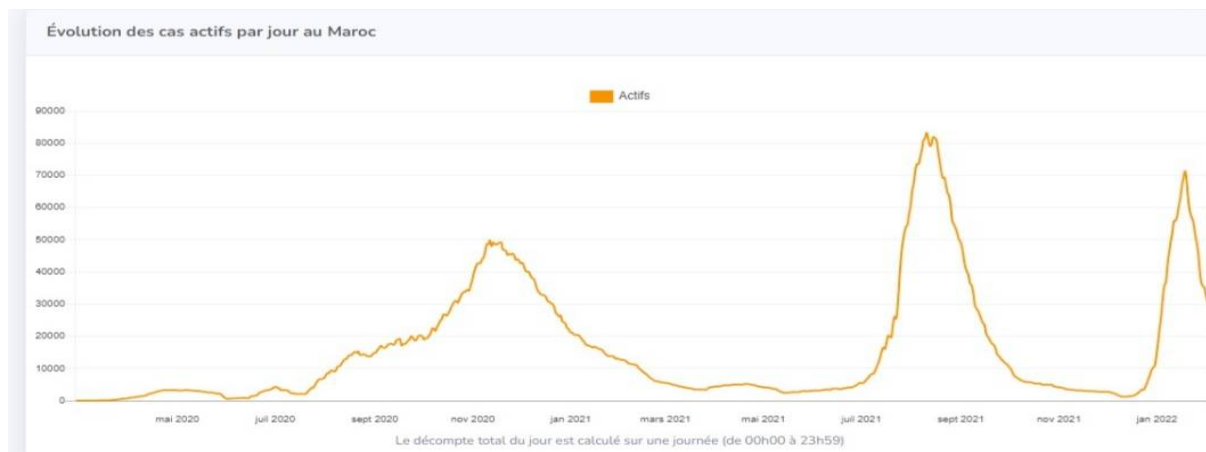


Figure 10: Evolution des cas actifs au Maroc(103)

10.3 Couverture vaccinale

Jusqu'au 5 juin 2022, plus de 11.82 milliards de doses de vaccin contre le coronavirus ont été administrées dans le monde. 65.7% de la population mondiale a reçu au moins une dose de vaccin COVID-19. Cependant, les pays à faible revenu, seuls 16.2% des habitants ont reçu un schéma vaccinal complet (104)

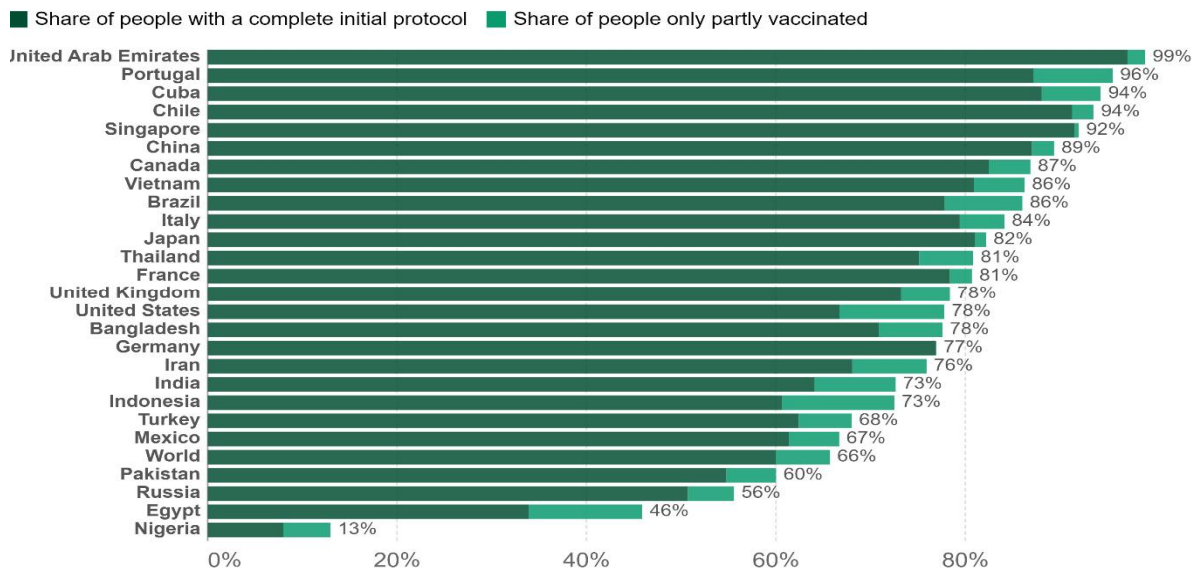


Figure 11: Taux de couverture vaccinal dans différents pays à travers le monde(104)

Au Maroc le bilan de la campagne de vaccination (103)

- o Le nombre de personnes ayant reçu la première dose de vaccin est de 24 835 755
- o Le nombre de personnes ayant reçu la deuxième dose de vaccin est de 23 317 291
- o Le nombre de personnes ayant reçu la troisième dose de vaccin est de 6 444 203

Le taux de couverture vaccinale au Maroc est de 67%, il est variable en fonction de la tranche d'âge :

Tableau 10: Variation du taux de couverture vaccinal selon les tranches d'âge (103)

Tranche d'âge	Taux de couverture vaccinal
Entre 35-39	74%
A partir de 40 ans	Entre 83 et 100%
En dessous de 20 ans	40-50%
Entre 12-14	31%

Chapitre II :

La pharmacovigilance

1 Définition de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant la science ainsi que l'ensemble des actions relatives à la détection, la compréhension, l'évaluation, la riposte et la prévention des effets indésirables, potentiels ou avérés, et de tout autre problème lié à l'utilisation des médicaments(105).

Cette activité s'applique à tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission Européenne.

La pharmacovigilance assure 4 missions principales(106) :

- La détection et l'identification des effets indésirables et le signalement et la transmission de ces effets aux centres responsable de la collecte des données.
- Le recueil et la compréhension des effets indésirables : Mécanismes d'action et facteurs de risque.
- L'estimation du rapport bénéfice/ risque des différents médicaments.
- La mise en place des mesures préventives et correctives et la transmission de l'information aux professionnels de santé.

La déclaration des effets indésirables est l'une des principales actions du processus de sécurité du médicament, elle est faite de manière continue par(106) :

- Les médecins, les pharmaciens, les médecins dentistes. Les professionnels de santé doivent déclarer au centre régional de pharmacovigilance tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou à un produit de santé.
- Les patients doivent également déclarer tout effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé au centre régional de pharmacovigilance.

2 Origine de la pharmacovigilance :

Le programme de surveillance internationale des médicaments de l'OMS a été créé en 1968 en réponse à un événement dramatique au cours duquel des milliers de bébés sont nés avec des malformations congénitales. Cet événement est lié à l'exposition à la thalidomide.

Le drame de la Thalidomide : Commercialisée sous les noms de CONTERGAN, DISTAVAL, TALIMOL, SOFTENON. La thalidomide a été utilisée dans le traitement des nausées et/ou vomissements matinales chez les femmes enceintes dans les pays occidentaux. Plus de 10 000 enfants ont été touchés à travers le monde. Le nombre de bébés aux membres atrophiés(phocomélies) ou manquants(amélies) a connu une remarquable augmentation au moment de sa commercialisation. Suite à ce drame, la thalidomide a été interdite pour cette indication.(107)



Figure 12: Images de bébés exposés à la Thalidomide

Les indications de la thalidomide ont été restreintes au traitement de certaines maladies à savoir : la lèpre, le lupus érythémateux disséminé et les aphtes multiples. Les femmes en âge de procréer traitées par ce médicament doivent obligatoirement être soumises à une contraception contrôlée.

3 Intérêts et objectifs de la pharmacovigilance :

Les principaux objectifs de la pharmacovigilance sont les suivants (108):

- o Détection précoce des nouveaux effets indésirables et la surveillance continue de toute augmentation dans la fréquence des effets indésirables connus.
- o Déterminer et analyser la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement identifiés.
- o Améliorer les soins des patients et accroître la sécurité en matière d'utilisation des médicaments.
- o Evaluation du rapport bénéfice /risque, des effets nocifs et de l'efficacité des médicaments.
- o Diffuser auprès des professionnels de santé les informations nécessaires à l'amélioration de la prescription.
- o Encourager une utilisation sûre, efficace et rentable des médicaments.
- o Accroître la confiance du patient dans les produits de santé autorisés sur le marché.
- o Mettre en place des formations continues sur les pharmacothérapies fiables et efficaces auprès des professionnels de la santé
- o Surveiller l'impact de la pharmacovigilance à travers des indicateurs de processus et suivi des résultats.

4 Produits de santé concernés par la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance s'intéresse aux médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation spécifique. Selon la loi 17.04 portant sur le code du médicament et de la pharmacie, le médicament est défini comme étant : « Toute substance présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de corriger, restaurer ou modifier leurs fonctions organiques ».(109)

Les produits de santé pris en compte par le système de pharmacovigilance sont les suivants :

- Les médicaments adressés à l'homme.
- Les médicaments homéopathiques.
- Les médicaments à base de plantes.
- Les préparations magistrales ou hospitalières.
- Les vaccins, le sang et les produits contraceptifs.
- Les produits biologiques et biotechnologiques.
- Les produits utilisés dans le diagnostic biologique et radiologique.
- Les produits diététiques, les additifs alimentaires et les produits de la pharmacopée traditionnelle.
- Les dispositifs médicaux.
- Les produits cosmétiques.
- Les médicaments vétérinaires.

5 Champ d'application de la pharmacovigilance

Le champ d'application de la pharmacovigilance a connu un remarquable progrès ces derniers temps, il englobe actuellement les domaines suivants :

- o Effets ou événements indésirables
- o Erreurs médicamenteuses
- o Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure
- o Médicaments inefficaces
- o Mésusage et / ou abus des médicaments
- o Interactions médicamenteuses

6 Définition de l'effet indésirable

L'effet indésirable est défini comme étant : « une réaction nocive et non voulue qui se produit aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, le traitement d'une maladie, la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction résultant d'un usage abusif ou d'une erreur médicamenteuse. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité de médicament ».

Les effets indésirables peuvent être classés :

❖ Selon le mécanisme de survenu : On distingue :

-L'effet indésirable attendu dont la survenue peut être expliquée par les propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit d'un effet indésirable fréquent qui est identifié durant les essais cliniques, généralement non grave et n'induit pas de problème de santé publique.

-L'effet indésirable inattendu : Il s'agit d'effet rare voir exceptionnel qui n'a pas pu être identifié durant la phase des essais cliniques. Etant imprévisible, sa survenue ne peut pas être expliquée par les propriétés pharmacologiques du médicament. Il est la principale cause de retrait des médicaments du marché.

❖ Selon le degré de gravité : On distingue

-L'effet indésirable grave : Il s'agit d'un effet indésirable mortel ou capable de mettre la vie de la personne en danger. Il peut également entraîner une invalidité totale ou partielle, une incapacité, une anomalie ou malformation congénitale.

-L'effet indésirable modéré : Il s'agit des éruptions cutanées, des troubles de la vision, des tremblements musculaires et des modifications de l'humeur.

-L'effet indésirable léger : Il est généralement bénin et de faible importance tel que les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, diarrhée), les céphalées, la fatigue et les douleurs musculaires et articulaires.

❖ Selon la fréquence : On distingue

-L'effet indésirable très fréquent : survient chez plus d'une personne sur 10

-L'effet indésirable fréquent : survient chez 1 à 10 personnes sur 100

-L'effet indésirable peu fréquent : survient chez 1 à 10 personnes sur 1000

-L'effet indésirable rare : survient chez 1 à 10 personnes sur 10 000

7 Le système de pharmacovigilance :

Le système de notification spontanée constitue la base de la pharmacovigilance. Il renferme la collecte systématique, le rassemblement et l'analyse des notifications, leur communication et la gestion des risques de ces effets indésirables.

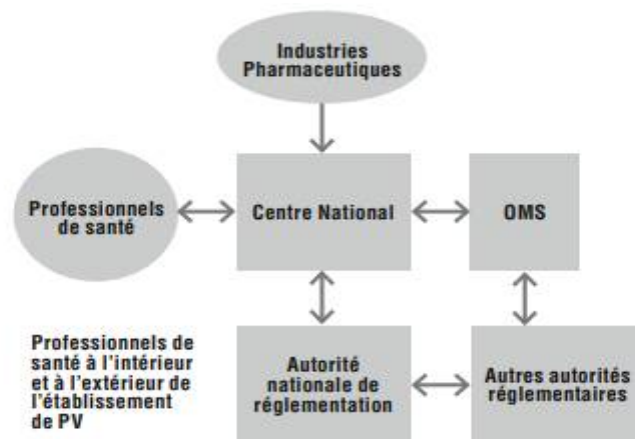


Figure 13: Schéma représentatif des acteurs de la pharmacovigilance

Au niveau local, les professionnels de santé, les industriels et les patients transmettent de façon régulière les notifications des effets indésirables aux centres régionaux ou nationaux responsables de la collecte. Ces informations sont alors traitées et envoyées à la base de données de l'OMS sous forme de rapport de cas. Une fois l'analyse est terminée, les résultats seront utilisés pour la mise en place d'actions appropriées et l'information sera partagée avec les différents collaborateurs du système.

8 La Pharmacovigilance à l'échelle mondiale :

Le programme OMS international de pharmacovigilance a débuté en 1968 avec la participation de 10 pays ayant pour objectif principal de mettre en place une base de données commune regroupant l'ensemble des données existantes sur les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments et des produits de santé. En effet, cette combinaison d'informations issues des différents pays membres favorise la génération précoce et rapide des signaux d'où l'intérêt d'une collaboration internationale. De ce fait, de nombreux pays ont créé des centres nationaux de pharmacovigilance et ont intégré ce système.(108)

Ce programme se compose du siège de l'OMS, du centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments d'Uppsala et du réseau des centres nationaux.

- o Le siège de l'OMS : Situé à Genève, il est responsable de tout ce qui est politiques et législatifs, il constitue le lien entre l'OMS et le réseau des centres nationaux, il permet l'échange des informations concernant l'innocuité et la sécurité du médicament entre ces 2 parties. Il est également responsable du support technique des pays membres(108).
- o Le centre international de pharmacovigilance d'Uppsala(110) : Situé à Uppsala en Suède, responsable des aspects opérationnels et techniques. Il est chargé de la gestion de la base de données mondiale 'Vigibase' qui est alimentée de façon régulière et continue par les notifications issues des différents centres nationaux de pharmacovigilance des pays membres. Actuellement cette base contient plus de 5.8 millions de notifications d'effets indésirables médicamenteux. (110)

-Le centre collaborateur de l'OMS analyse les notifications afin de :

- De chiffrer les signaux d'alerte relatifs aux réactions secondaires graves liés aux médicaments.
- D'estimer le rapport bénéfice /risque.
- Mettre en place des travaux de recherches sur les mécanismes d'action et aider à développer des médicaments plus sûrs et plus efficaces.

- o Le réseau international des centres nationaux de pharmacovigilance : il est en étroite connexion avec le centre international de pharmacovigilance d'Uppsala. Il est chargé de la transmission continue et régulière des notifications collectées à l'échelle nationale de chaque pays.

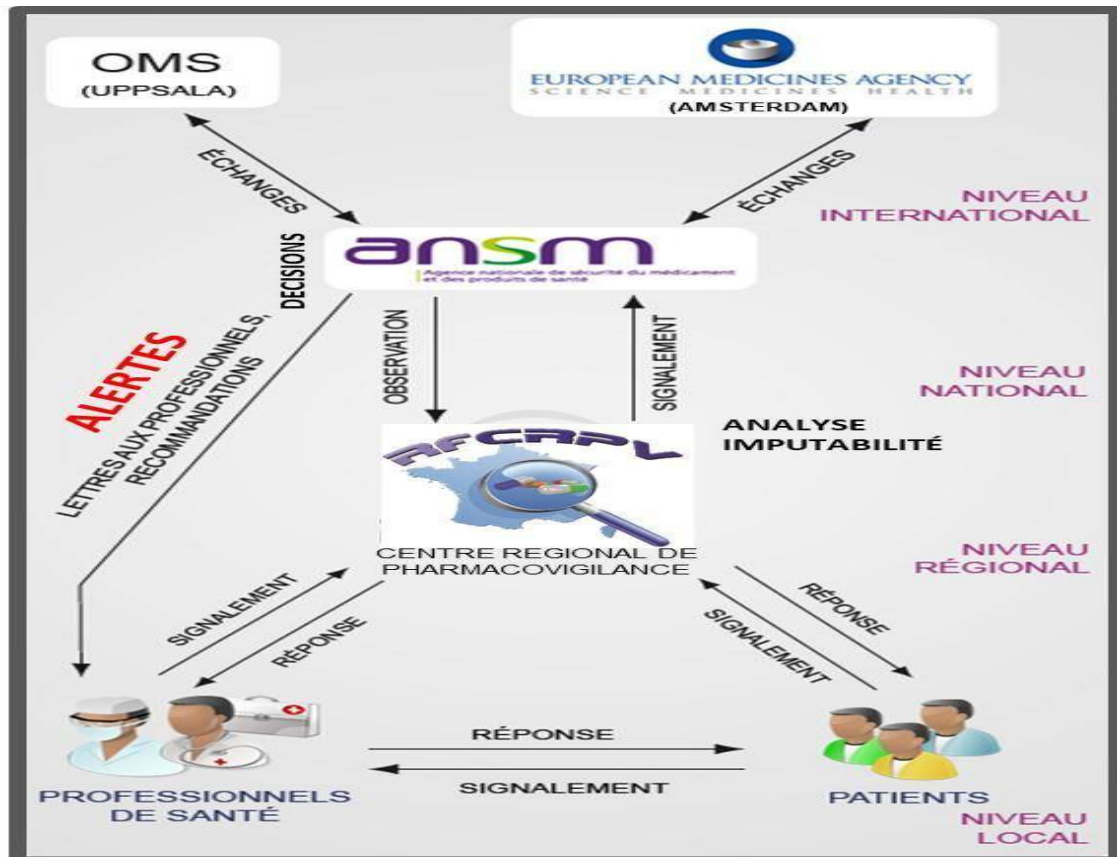


Figure 14: Organisation du système international de pharmacovigilance

9 La Pharmacovigilance au Maroc :

Le Maroc a été le premier pays africain et arabe à faire partie du programme international de pharmacovigilance. Le système marocain de pharmacovigilance est basé principalement sur la déclaration et la notification des effets indésirables liés à l'usage des médicaments par les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique.

La pharmacovigilance marocaine a connu son premier départ en 1985 au sein des départements de pharmacologie au niveau de la faculté de médecine et pharmacie de Rabat et de Casablanca. En 1988, la création du centre Anti Poison a constitué une étape fondamentale dans l'introduction de la pharmacovigilance dans le système de santé publique marocain. Le centre national de pharmacovigilance fut créé en 1989.

L'histoire de la pharmacovigilance au Maroc :

- o En 1991 : la circulaire ministérielle N°2 DR/10 reconnaît le centre national de pharmacovigilance (CNPV) et encourage les professionnels de santé ainsi que les industries pharmaceutiques à déclarer les effets indésirables liés à l'usage des médicaments.
- o En 1992 : le CNPV a été désigné comme membre du Centre Collaborateur de l'OMS. Il constituait alors le 34 ème membre du réseau international.
- o En 1997, la circulaire ministérielle N°3 DMP/97 du 28 janvier 1997 a initié la création de la commission nationale de pharmacovigilance d'où l'appellation CNP au niveau de la direction du médicament et de la pharmacie.
- o En 1998, le centre national de pharmacovigilance est désigné point focal pour la surveillance des effets indésirables liés aux vaccins.
- o En 1999, une circulaire ministérielle imposait aux professionnels de santé de déclarer et notifier des effets indésirables liés aux vaccins.
- o En 2003, la première édition des bonnes pratiques de pharmacovigilance a été publiée. Ce document a été validé en 2006 lors d'un séminaire national auquel ont participé diverses parties prenantes à travers le pays notamment la direction du médicament et de la pharmacie, la direction de la réglementation et du contentieux, la direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies, la direction des hôpitaux, les industriels, les pharmaciens du secteur privé, les médecins et les représentants de l'ordre.
- o En 2006, publication de la loi 17.04 relative au code du médicament et de la pharmacie. Les objectifs de la pharmacovigilance ont été mentionnés dans son article 6.

- o En 2007, le centre national de pharmacovigilance a été nommé par l'OMS comme centre formateur en pharmacovigilance pour les pays francophones.
- o En 2011, le CNPV fut nommé Centre collaborateur de l'OMS

Le système national de pharmacovigilance est mis au point par le Ministère de la santé, il comprend :

À l'échelon central : -La commission nationale de pharmacovigilance.

-Le centre national de pharmacovigilance.

-Le comité technique de pharmacovigilance.

À l'échelon régional : -Des correspondants de pharmacovigilance : centres régionaux

Autres acteurs : -Les prestataires de soins et prescripteurs.

- Les industries pharmaceutiques.

-Les patients.

-Les associations de consommateurs et d'usagers.

Ce système national a pour objectif :

- Améliorer la sécurité du patient par rapport à l'utilisation des médicaments et des produits de santé.
- Identifier les effets secondaires résultant du mauvais usage des médicaments, de la dépendance, des erreurs médicamenteuses, et des produits défectueux.
- Mettre en place des systèmes de formations continues pour les prescripteurs en matière d'effets indésirables connus ou nouvellement découverts.
- Encourager les travaux de recherche basés sur l'étude du mécanisme d'action des médicaments.
- Présenter des avis techniques aux parties responsables de la réglementation des produits de santé.
- Accroître la confiance du patient dans les médicaments et produits de santé commercialisés au Maroc.

9.1 La commission nationale de pharmacovigilance CNP :

La commission nationale de pharmacovigilance est responsable du volet consultatif. Son fonctionnement et ses missions sont définis par voie réglementaire. Elle est chargée de :

- o Conseiller le Ministre de la santé sur les mesures à prendre visant à réduire et limiter les incidents liés à l'utilisation d'un médicament ou de tout autre produit de santé.
- o Présenter des conseils et répondre à toute question se rapportant à la pharmacovigilance.
- o Proposer toute enquête ou travail de recherche dans le but d'aboutir à une meilleure évaluation du rapport bénéfice /risque d'un médicament.
- o Informer le centre national de pharmacovigilance sur toute action liées au lancement ou au retrait d'un médicament du marché.

La commission nationale de pharmacovigilance est présidée par le Directeur de la direction du médicament et de la pharmacie, et est composée par les représentants des organismes suivants :

- Direction du Médicament et de la Pharmacie.
- Centre National de Pharmacovigilance.
- Centres Hospitaliers universitaires.
- Responsable des programmes de santé.
- Conseil de l'Ordre des Médecins.
- Conseil de l'Ordre des Pharmaciens.
- Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan 2.
- Laboratoire national de contrôle des médicaments vétérinaires.

9.2 Le Centre National de Pharmacovigilance CNPV :

Le centre national de pharmacovigilance travaille en étroite collaboration avec le centre national de toxicologie (CNTV) au sein d'une même structure nommée Centre Anti Poison de pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Le CNPV et le CNTV partagent les ressources humaines (médecins, pharmaciens, scientifiques, techniciens et administrateurs) et les moyens logistiques ainsi que l'ensemble des méthodes et techniques utilisées pour leur fonctionnement.

Le centre national de pharmacovigilance est chargé de 2 missions principales. La première consiste à gérer les notifications des effets indésirables des médicaments et la seconde consiste à mettre en place les procédures et techniques nécessaire au bon fonctionnement du système national de pharmacovigilance.

9.2.1 Gérer les notifications

- o Recueillir les déclarations des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé.
- o Vérifier et valider les effets indésirables déclarés et analyser l'imputabilité en recherchant la relation de cause à effet entre le produit de santé et l'effet indésirable identifié.
- o Analyser et utiliser les données statistiques pour évaluer la fréquence des effets indésirables ainsi que le taux de morbidité et mortalité qui en résultent.
- o Répondre aux notificateurs et transmettre les informations sur les résultats des recherches sur le cas si c'est nécessaire.
- o Alimenter et gérer la base de données nationale.
- o Générer des signaux liés à des événements indésirables anormaux.
- o En coopération avec les départements concernés et les autorités compétentes, participer à la mise en œuvre des actions de minimisation des risques.

9.2.2 Manager l'activité de la pharmacovigilance :

- o Organiser et gérer les activités de la pharmacovigilance à l'échelon national et régional.
- o Coopérer avec le centre international de pharmacovigilance d'Uppsala.
- o Mettre en place des systèmes de formations en rapport avec les méthodes de recueil, de validation et d'imputabilité en pharmacovigilance en faveur du personnel des structures régionales.
- o Participer à la formation des professionnels de santé sur les effets indésirables connus des médicaments.
- o Mettre en œuvre des campagnes de prévention auprès du public pour sensibiliser les personnes à l'usage irrationnel et abusé des médicaments.
- o Transmettre le rapport du comité technique de pharmacovigilance à la commission nationale de pharmacovigilance et aux départements concernés.
- o Participer aux différentes études et enquêtes.

9.3 Le Comité Technique de Pharmacovigilance CTPV :

Le comité technique de pharmacovigilance se charge du volet clinique et scientifique, il a pour missions de :

- Répondre aux questions scientifiques se présentant au centre national de pharmacovigilance et présenter des avis techniques.
- Évaluer le rapport bénéfice /risque des médicaments commercialisés au Maroc.
- Mettre en place des enquêtes et travaux de recherches en rapport avec pharmacovigilance et analyser les résultats.
- Répondre aux demandes d'avis scientifiques présentées par la Commission nationale de pharmacovigilance.
- Programmer des activités scientifiques et des recherches à réaliser sur le plan national et régional.

Le comité technique de pharmacovigilance est présidé par le Directeur du Centre Anti Poison, et ses membres sont :

- Le responsable du centre national de pharmacovigilance.
- Le responsable du centre national de toxicovigilance.
- Les responsables des centres régionaux de pharmacovigilance.
- Les coordonnateurs de la pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé.
- Le représentant de la direction du médicament et de la pharmacie.
- 4 experts médecins spécialistes.
- Un médecin privé et un pharmacien d'officine
- Deux pharmacologues, un épidémiologiste et un statisticien

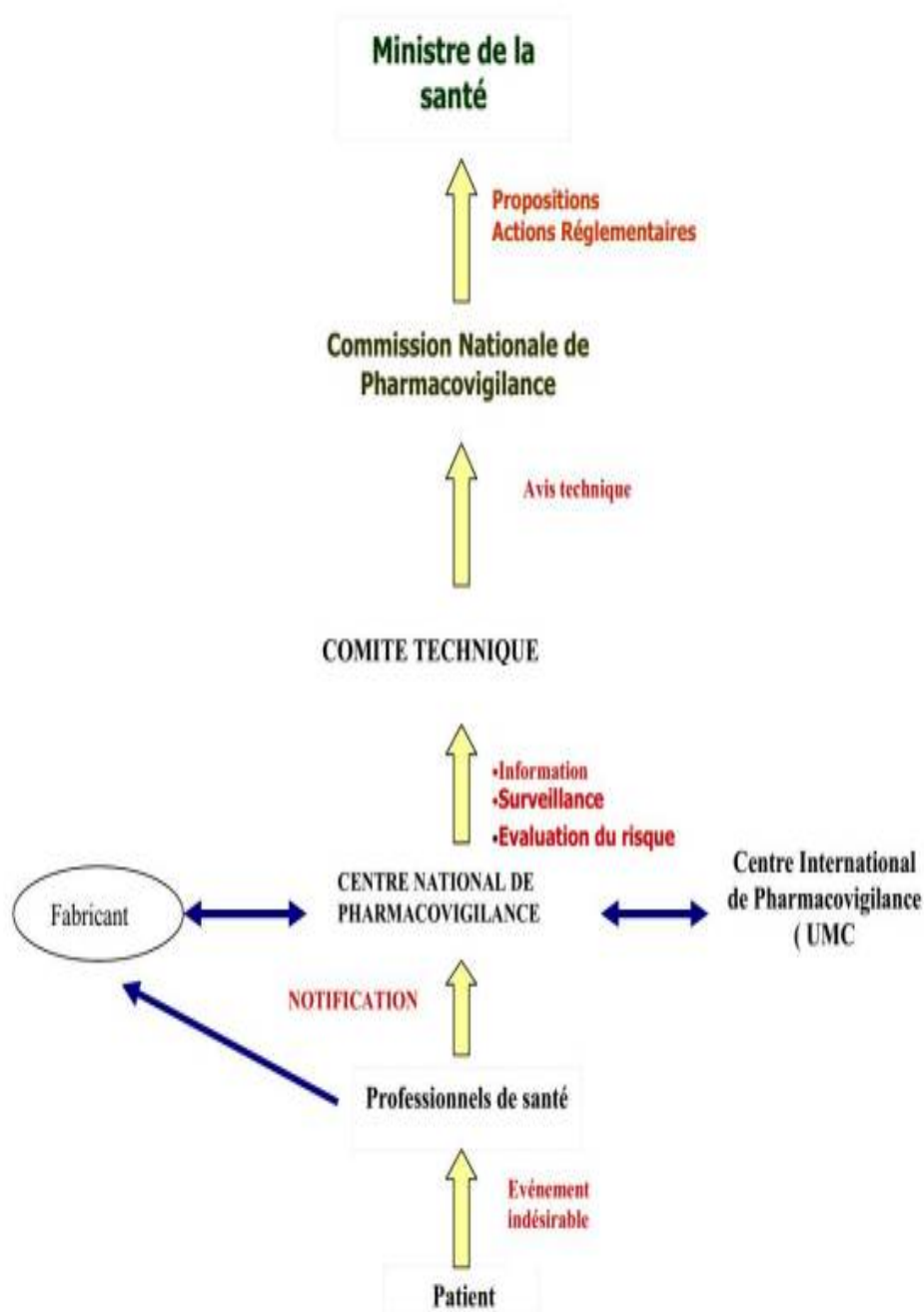


Figure 15: Organigramme du système Marocain de pharmacovigilance

9.4 Les correspondants régionaux de Pharmacovigilance CRPV :

Au niveau de la région, un pharmacien ou un médecin est formé en pharmacovigilance et désigné comme étant correspondant régional de pharmacovigilance par le directeur régional de la santé. La principale fonction du CRPV est d'améliorer et développer l'activité de la pharmacovigilance au niveau des hôpitaux relevant de sa région.

Le correspondant régional est chargé de :

- o Collecter et rassembler les notifications des effets indésirables des médicaments et des produits de santé.
- o Analyser et valider chaque effet indésirable et rechercher la relation de cause à effet.
- o Envoyer de façon régulière tous les cas au centre national de pharmacovigilance.
- o Alimenter la base des données régionale sur les effets indésirables des médicaments.
- o En collaboration avec le centre national de pharmacovigilance, participer à la mise en place d'actions de minimisation et limitation des risques.
- o Formation continue des prescripteurs de la région sur l'usage rationnel des produits de santé.

Le fonctionnement du centre régional doit se faire en coordination avec le centre régional de toxicovigilance. Il doit répondre aux normes imposés par le Centre national de pharmacovigilance en matière de la collecte, la validation et l'imputabilité des données.

9.5 Autres intervenants du Système National de Pharmacovigilance

❖ Les prestataires de soins et prescripteurs :

Les médecins, médecins dentistes, pharmaciens, infirmiers et sages-femmes ainsi que tout autre professionnel de santé sont impliqués dans le processus de sécurité des médicaments et des produits de santé. Ils sont tenus par la loi d'envoyer de façon régulière et continue au centre régional de pharmacovigilance toute notification d'effet indésirable lié aux

médicaments, survenu dans le cadre d'une utilisation normale, qu'il soit attendu, inattendu, grave ou non grave. La notification concerne également les effets indésirables qui résultent d'un mésusage, d'une erreur médicamenteuse, d'une inefficacité ou d'un produit défectueux.

Le professionnel de santé doit conserver le document de notification afin de permettre en cas de besoin de compléter les informations relatives à l'événement.

❖ Les industries pharmaceutiques :

Tout établissement qui détient une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique est responsable de la sécurité du médicament qu'il commercialise. Ceci ne peut être réalisé qu'à travers un ensemble de services qui sont sous la responsabilité d'une personne qualifiée en pharmacovigilance à savoir : le service de recueil, d'analyse, d'évaluation et d'enregistrement des effets indésirables

Le pharmacien responsable du laboratoire doit être en mesure de répondre à toutes les demandes des autorités réglementaires concernant les médicaments de sa firme. La participation des établissements pharmaceutiques industriels permet de renforcer la sécurité des médicaments et des produits de santé.

❖ Le Public :

Le public peut contacter le centre régional de pharmacovigilance pour :

- Déclarer un cas d'effet indésirable.
- Obtenir des informations relatives à l'innocuité et la sécurité d'un produit de santé.

La notification se fait soit par le biais de la ligne d'urgence téléphonique du centre national Anti Poison, soit en s'adressant sur place au centre.

Le numéro de téléphone du centre national Anti Poison **080 1000180**

10 La Notification des effets indésirables :

La notification spontanée ou volontaire représente la méthode de base dans la collecte et la détection des effets indésirables en pharmacovigilance. Elle est basée sur le signalement par un professionnel de santé de tout événement indésirable observé et identifié lié à l'utilisation des médicament et produits de santé.

La pharmacovigilance, a pour principal objectif, de former une base de données nationale permettant d'obtenir une vision générale et globale sur le profil de sécurité du médicament dans chaque pays. Grâce à ce système de notification, les centres de pharmacovigilance sont en mesure de détecter de manière précoce et rapide les effets indésirables et générer des signaux.

La technique de notification spontanée comporte plusieurs étapes :

10.1 La détection de l'effet indésirable

Elle se fait par le prescripteur ou le dispensateur de médicament. Ils sont tenus par la loi de détecter et déclarer tout effet indésirable survenant chez un malade traité par un ou plusieurs médicaments. La notification intéressera les effets indésirables qu'ils soient attendus ou inattendus, graves ou non graves, observés dans la pratique clinique.

10.2 La transmission de l'information sur l'effet indésirable

La transmission de l'effet indésirable se fait par les professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance. Les informations à transmettre sont décrites dans une fiche officielle de recueil de pharmacovigilance. Cette fiche comporte 4 types d'informations :

- Informations relatives au patient :
 - Identification et caractéristiques socio-économiques du patient
 - Antécédents cliniques et accidents médicamenteux antérieurs.
 - Caractéristiques : Poids, âge et sexe.
 - Motif de prise du médicament concerné.

➤ Informations relatives au traitement :

- Information sur tous les médicaments ou autres produits de santé y compris ceux pris dans les 2 semaines qui précèdent l'apparition de l'effet indésirable.
- Date de début et arrêt du traitement.
- Posologie et voie d'administration.
- Motif de prescription ou indication.

➤ Informations relatives à l'effet indésirable :

- Description de l'effet indésirable.
- Délai d'apparition : chronologie par rapport à la prise
- Facteurs associés favorisant l'apparition de l'effet indésirable.
- Traitement correcteur instauré.
- Diagnostic différentiels avec les données des examens effectués.
- Gravité de l'effet indésirable.
- Évolution de l'effet après arrêt ou diminution de la dose.

➤ Informations relatives au notificateur :

- Nom complet
- Contact et adresse
- Signature et cachet

Le centre de pharmacovigilance est tenu de la confidentialité des données concernant le patient et le notificateur. La notification des effets indésirables est réalisée sur la fiche jaune de notification qu'on retrouve dans le site officiel du centre Anti Poison.



CENTRE MAROCAIN DE PHARMACOVIGILANCE

Déclaration d'un Effet Indésirable Médicamenteux / Produits de Santé

• Patient : Nom (3 premières lettres) : Prénom (première lettre) : Ville :
Date de naissance :/...../..... (ou âge :) Sexe : ☐ M ☐ F
Poids (kg) : Taille (cm) :
Antécédents :

• Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable : ☐ oui ☐ non

• Médicament(s), suspects ou non :

Nom de la spécialité et présentation	D.C.I. (Substance active)	Posologie et voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Indications

• Effet(s) Indésirable(s)

Effet(s) indésirable(s) observé	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution (favorable, non encore rétabli, séquelles, décès, hospitalisation ou prolongation hospitalisation, inconnue)

• Description du cas : clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament apparenté, ...le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.

• Déclarant : ☐ Profil : ☐ Médecin, ☐ Pharmacien, ☐ Dentiste, ☐ Infirmier, ☐ Sage-femme, ☐ Autre

☐ E-mail :

☐ Téléphone :

☐ Fait à le/...../.....

☐ Signature (et cachet) :

Figure 16: Fiche de notification des effets indésirables(110)

10.3 Validation et exploitation des données :

La validation des données comprend la recherche des liens de causalité entre la prise du médicament et la survenue de l'événement indésirable chez le patient. Il s'agit donc de déterminer la probabilité de responsabilité du médicament suspecté dans l'apparition de l'effet indésirable constaté chez le patient par imputabilité.

Il existe plusieurs méthodes d'imputabilité qui sont toutes basées sur l'appréciation d'un nombre de critères. On peut noter, la méthode française, la méthode de Naranjo et la méthode de l'OMS.

11 Limites liés à la notification spontanée :

- o L'imputabilité est parfois difficile à mettre en évidence.
- o Il y'a une sous-estimation des phénomènes par manque de notifications.
- o Le nombre de malades traités est difficile à évaluer.
- o Les effets indésirables chez les patients à maladies chroniques sont rarement identifiés.



Partie pratique

1 Matériels et méthodes :

1.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une revue systématique de littérature concernant les articles traitant les effets indésirables des médicaments et des vaccins utilisés dans le cadre de la prise en charge de la pandémie COVID-19.

La question de recherche a été formulée à l'aide de l'acronyme « PICO » comme suit :

- Population : population d'adultes sains ou souffrants de la maladie du COVID-19.
- Intervention : vaccins anti-COVID-19 autorisés au Maroc et les médicaments utilisés pour le traitement du COVID-19.
- Comparaison : placebo et vaccin
- Outcome : effets secondaires des vaccins anti- COVID-19 et des médicaments utilisés pour le traitement du COVID-19.

1.2 Méthode de sélection des articles

Dans cette étude, les articles ont été sélectionnés selon la méthode PRISMA (The Preferred Reporting Items For Sytematic Reviews and Meta-analyses Statement)

La sélection des articles repose sur un certain nombre de critères d'inclusion et d'exclusion :

- Critères d'inclusion : -Articles publiés entre 2020 et 2022
 - Articles traitant les vaccins quel que soit le type du vaccin
 - Articles traitant les médicaments quel que soit leur type
 - Population étudiée : sujets adultes âgés de plus de 18 ans
 - Les essais cliniques de phase 4

- ✓ Critères d'exclusion : - Les essais cliniques de phase 1 ,2 ou 3
- Les études fondamentales
 - Articles concernant d'autres pathologies
 - Articles traitant les étapes de fabrication des nouveaux vaccins
 - Articles traitant l'efficacité et l'immunogénicité des vaccins
 - Etudes évaluant des paramètres autres que les effets indésirables
 - Population étudiée : Sujets âgés de moins de 18 ans
 - Vaccins candidats

1.3 Mots clés et synonymes

Les mots clés utilisés dans le cadre de cette étude sont les suivants : « Pharmacovigilance », « COVID-19 », « Vaccins » et « Traitement ». Les synonymes ont été recherchés à partir du thésaurus HeTOP et du Mesh Pubmed.

Tableau 11: Mots clés et synonymes

Mots clés et synonymes ou équivalents en Français	Mots clés et synonymes ou équivalents en Anglais
Pharmacovigilance	Pharmacovigilance
Système de signalement des effets indésirables des médicaments	Adverse drug reaction reporting systems
COVID-19	COVID-19
Pandémie du COVID-19	COVID 19 Pandemic
Infection par le SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Infection
Infection par le nouveau coronavirus 2019	2019 Novel Coronavirus Infection
Maladie du coronavirus 2019	Coronavirus disease 2019
Maladie nCoV 2019	2019 nCoV disease
Maladie 2019, Coronavirus	Disease 2019, Coronavirus
Syndrome respiratoire aigu lié à l'infection par le Coronavirus 2019	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2019 Infection
Vaccins contre le COVID-19	COVID-19 vaccines
Vaccins anti-COVID-19	COVID-19 vaccines
Vaccin contre le SARS CoV 2	SARS CoV 2 Vaccine
Vaccin contre le nCoV 2019	2019 nCoV Vaccines
Traitement médicamenteux du COVID-19	COVID-19 drug treatment
Maladie à coronavirus 2019 : traitement médicamenteux	Coronavirus disease 2019 : drug treatment
Traitement de l'infection par le COVID-19	Treatment of Covid-19 virus infection
Traitement du COVID-19	COVID-19 treatment
Traitement du SARS CoV 2	SARS CoV 2 treatment

1.4 Equation de recherche

Requête utilisée pour les vaccins :

((((((("pharmacovigilance"[All Fields]) OR ("adverse drug reaction reporting systems"[All Fields])) AND ("covid 19"[All Fields])) OR ("sars cov 2 infection"[All Fields])) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2019 Infection)) OR (COVID 19 Pandemic) AND ("covid 19 vaccine"[All Fields])) OR ("sars cov 2 vaccine"[All Fields])) OR (2019 Novel Coronavirus Vaccines))))))

Requête utilisée pour le traitement médicamenteux :

((((((((((("pharmacovigilance"[All Fields]) OR ("adverse drug reaction reporting systems"[All Fields])) AND ("covid 19"[All Fields])) OR ("sars cov 2 infection"[All Fields]))OR (COVID 19 Pandemic) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2019 Infection))) AND (COVID-19 drug treatment)) OR (Treatment of COVID-19 virus infection)) OR ("sars cov 2 treatment"[All Fields]))))))))

1.5 Sources d'informations

La recherche bibliographique des articles a été réalisée en utilisant les données tirées à partir de :

- Pubmed/Cismef
- Cochrane library
- Science direct
- Scopus

1.6 Extraction des données

Nous avons procédé à l'extraction des données relatives aux caractéristiques des patients et aux résultats des différentes études, à savoir : auteur, année de publication, pays, date de réalisation de l'étude, type d'étude, taille de l'échantillon, caractéristiques de la population étudiée, type de vaccin et traitements utilisés ainsi que les principaux résultats.

Le critère de jugement principal était l'effet indésirable associé à l'utilisation des vaccins et des traitements anti- COVID-19.

1.7 Synthèse des données et analyse statistique

Dans une première étape, nous avons effectué une description narrative des effets indésirables des différents vaccins et molécules utilisés contre le COVID-19.

Les différentes données extraites des études retenues ont été présentées sous forme de tableaux avec la présentation des principaux critères de jugement.

2 Résultats

A la recherche initiale 1667 articles ont été identifiés en utilisant les mots clés définis précédemment. Après élimination des doublons et vérification des critères d'inclusion, 43 articles ont été retenus pour l'analyse finale (Figure 17).

Parmi ces 43 articles, 12 ont été analysés pour mettre en évidence les effets indésirables localisés et généralisés pour le vaccin Pfizer, 7 pour le vaccin AstraZeneca, 6 pour le vaccin Moderna, 5 pour le vaccin Janssen et 4 pour le vaccin Sinopharm.

Les effets secondaires liés aux médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2 ont été étudiés dans 17 articles.

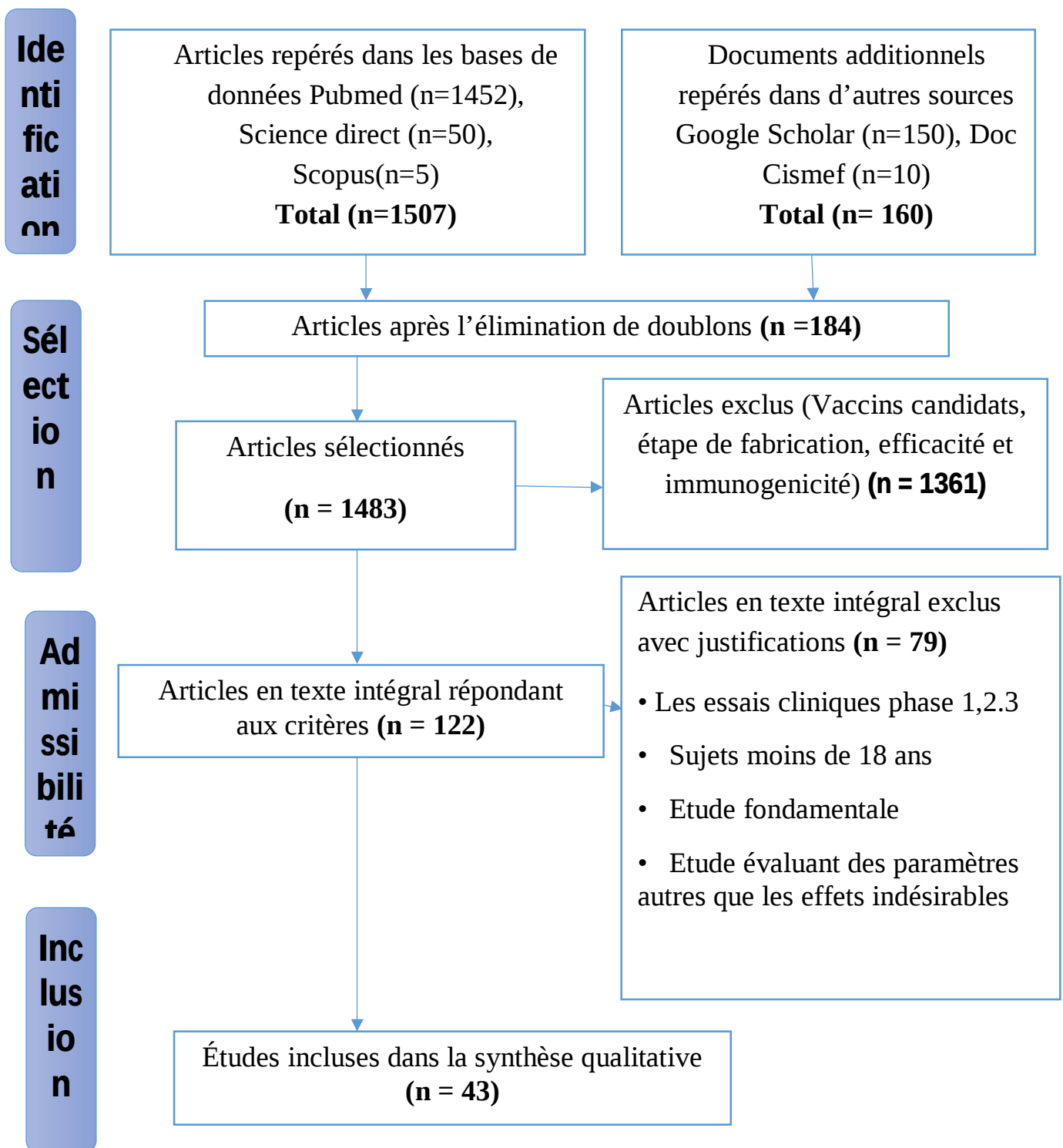


Figure 17: Diagramme de flux-PRISMA

2.1 Vaccin Pfizer

Dans cette revue systématique 12 articles ont été retenus pour mettre en évidence les effets indésirables liés à l'utilisation du vaccin Pfizer. Un total de 366 422 528 sujets âgés de plus de 18 ans ont été étudiés.

La fréquence des effets indésirables localisés varie entre 34.56% et 88.4%, la douleur au niveau du site d'injection est la principale réaction secondaire localisée retenue, elle a été reportée dans 8 articles.

La fréquence des effets indésirables généralisés varie quant à elle entre 5.5% et 45%, les principaux effets secondaires généralisés retenus sont :

- Les céphalées reportées dans 8 articles.
- Les douleurs musculaires et articulaires reportées dans 8 articles.
- Les troubles gastro-intestinaux à savoir les nausées, la diarrhée, et les vomissements reportés dans 4 articles.
- La fièvre reportée dans 7 articles
- La fatigue reportée dans 6 articles

L'utilisation du vaccin Pfizer expose les sujets à des effets indésirables graves dont la fréquence est relativement faible. Il s'agit des troubles cardiovasculaires à savoir la péricardite et la myocardite, ils ont été mentionnés chez 24 sujets (15 cas de myocardite et 9 cas de péricardite). Des événements thrombotiques veineux et artériels ont été identifiés chez 1197 sujets, il s'agit des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires.(111)

Les réactions allergiques post vaccinales ont également été mises en évidence, selon l'étude menée par Cabanillas et al, 21 cas de choc anaphylactique ont été identifiés. D'après les résultats de cette étude 81 % des personnes ayant développé des réactions anaphylactiques avaient des antécédents de réactions allergiques aux médicaments et/ ou des antécédents de choc anaphylactique(112)

Nom de l'auteur	Année de publication et pays	Type de l'étude	Population étudiée	Effets indésirables localisés	Effets indésirables généralisés
Almughais et al (113)	2022 en Arabie Saoudite	Etude transversale	N= 2530 âgés de plus de 18 ans	Douleur au site d'injection 70%	-Céphalées 34.7% -Douleurs musculaires 31.7% -Nausées 10.2% -Diarrhée 6.7%
Kadali et al (114)	2021 aux États-Unis	Etude transversale randomisée	N=1415 professionnels de santé âgés de 18 ans et plus	-Douleur au site d'injection 88.04% -Gonflement au site d'injection 5.48% -Démangeaisons 5.35% -Eruptions cutanées 2.49% -Décoloration de la peau 1.25% -Saignements 0.37%	-Céphalées 44.83% -Fatigue 58.9% -Frissons 35.99% -Fièvre 22.04% -Transpiration, bouffées vasomotrices et étourdissements 8.34% -Les effets secondaires musculo-squelettiques 53.3% : myalgies 45.7%, arthrite et douleurs articulaires 16.56%, raideurs et spasmes musculaires 9.59% -Les effets secondaires gastro-intestinaux : nausées 15.94%, diarrhée 4.61%, douleurs abdominales 3.11% et vomissements 1.49% -Les effets neurologiques 12.7% -Les effets allergiques 1.24% -Les effets cardiovasculaires 5.98%
Al Khames et al (115)	2021 en Jordanie	Etude transversale randomisée	-N=1736 âgés entre 18 et 86 ans -Population hétérogène (51% d'hommes et 49% de femmes)	Douleur et rougeur au site d'injection 34.56%	-Céphalées 40.7% -Douleurs musculaires 35.6% -Nausées 15% -Diarrhée 8.7% -Fièvre 21% -2 cas de réactions allergiques graves le jour de la vaccination. -4 cas ont été admis à l'hôpital à cause d'une hypotension grave, d'un essoufflement et d'une fièvre à température supérieure à 39°C.

Omeish et al (116)	2022 en Jordanie	Etude transversale	-N= 1086 sujets -Population hétérogène avec 63% de femmes et 37% d'hommes	-Douleur au site d'injection 78.4% -Gonflement et rougeur au site d'injection 16.3%	-Céphalées (33.1 % après la première dose et 19.7% après la deuxième) -Douleurs musculaires (37.6% après la première dose et 35% après la deuxième), -Fièvre (27.6% après la première dose et 19.1% après la deuxième) -Fatigue (51.8% après la première dose et 40.4% après la deuxième) -Frissons (32.3% après la première dose et 23.1% après la deuxième)
Diaz et al (111)	2021 aux États-Unis	Etude rétrospective	-N= 2 000 287 sujets plus de 18 ans -Population hétérogène avec 58.9% de femmes et 41.1% d'hommes.		-9 cas de myocardite en moyenne 3,5 jours après la vaccination -15 cas de péricardite après la première dose et 22 cas après la deuxième
Xin-Xin Wu et al (117)	2022 en Chine	Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.	N= 81 287 sujets de plus de 18 ans	Douleur et gonflement au site d'injection 77.3%	-Céphalées 31.1% -Douleurs musculaires 35.7% -Fatigue 35.2% -Fièvre 1.71%
Cabanillas et al (112)	2021 au Japon	Etude rétrospective	N=1 893 360 personnes ayant reçu la première dose du vaccin.		-21 cas de choc anaphylactique (Soit 11.1 cas par million de dose de vaccin) -18 des 21 réactions sont survenues dans les 30 minutes qui suivent la vaccination. -4 patients des 21 (19%) ont dû être hospitalisés.
Smadja et al (118)	2021 en France	Analyse descriptive à l'aide des données de la VigiBase	N=361 734 967		-1197 événements thrombotiques veineux -31.8% (381/1197) sont des événements thrombotiques veineux TEV : les embolies pulmonaires, les thromboses des membres inférieurs, les thromboses du sinus veineux et les thromboses veineuses cérébrales

					-67.9% (813/1197) événements thrombotiques artériels ATE : l'infarctus aigu du myocarde et les AVC (accident vasculaire cérébral). -Le délai d'apparition est de 4 jours pour les TEV et de 2 jours pour les ATE.
Garcia-Grimshaw et al (119)	2021 en Suisse	Etude de cohorte observationnelle prospective	-N=704 003 sujets ayant reçu la première dose du vaccin -Population hétérogène avec 26.8% de femmes et 74.2% d'hommes.		-Céphalées 62.2% -Fatigue et faiblesse 1% -Symptômes sensoriels transitoires 3.5% -17 événements indésirables neurologiques graves : convulsions (7cas), syndrome fonctionnel (4cas), syndrome de Guillain-Barré (3 cas) et myélite (2 cas)
Lee et al (120)	2021 en Corée	Etude prospective	-N=342 sujets de plus de 18 ans -Population hétérogène avec 64.2% de femmes et 35.8 % d'hommes.	Douleur au site d'injection 80%	-Céphalées 48.7% -Douleurs musculaires 69.1% -Fatigue 65.7% -Frissons 44.2% -Fièvre 32.1%
Kim et al (121)	2021 en Corée	Etude prospective	N= 1483 sujets de plus de 18 ans	Douleur au site d'injection 51.2%	-Céphalées 22.7% -Douleurs musculaires 11.2% -Fatigue 7.5% -Fièvre 5 %
Dimitrios et al (122)	2022 au Japon	Essai randomisé contrôlé	N=32 participants avec une moyenne d'âge de 37 ans.	Douleur au site d'injection 90%	-Douleurs musculaires et articulaires 39% -Fièvre 22% -Fatigue 17.7% -Une augmentation importante des marqueurs de l'inflammations (CRP) chez 4 cas en particulier après la deuxième dose du vaccin -Une détérioration transitoire de la fonction endothéliale.

2.2 Vaccin AstraZeneca

Dans cette revue systématique 7 articles ont été retenus pour mettre en évidence les effets indésirables liés à l'utilisation du vaccin AstraZeneca, totalisant une population de 408 651 863 sujets adultes âgés de plus de 18 ans.

La fréquence des effets indésirables localisés varie entre 30.5% et 77.7%, la douleur au niveau du site d'injection est la principale réaction secondaire localisée retenue, elle a été reportée dans 3 articles. Les rougeurs, gonflement, œdèmes et démangeaisons au niveau local ont été identifiés à faible fréquence chez certains cas.

La fréquence des effets indésirables généralisés varie entre 21.5% et 55.9%, les principaux effets secondaires généralisés retenus sont :

- Les céphalées reportées dans 3 articles.
- Les douleurs musculaires et articulaires reportées dans 3 articles.
- Les troubles gastro-intestinaux à savoir les nausées, la diarrhée, et les vomissements reportés dans 3 articles.
- La fièvre reportée dans 3 articles
- La fatigue reportée dans 3 articles
- Les frissons reportée dans 3 articles

L'utilisation du vaccin AstraZeneca entraîne des effets secondaires graves. Il s'agit principalement de thrombocytopénie et des événements thrombotiques veineux et artériels. La fréquence de ces effets secondaires est généralement très faible. Selon les résultats des études menées par Botton et al, Anton et al Smadja et al :

- o 5 cas de thrombocytopénie sévère ont été identifiés
- o 83 événements artériels et 59 événements thrombotiques veineux ont été identifiés
- o 334 cas d'embolie pulmonaire et de thrombose ont été identifiés
- o 308 cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été identifiés
- o 616 cas d'AVC hémorragique et 2 583 cas d'AVC ischémique.

Nom de l'auteur	Année de publication et pays	Type de l'étude	Population étudiée	Effets indésirables localisés	Effets indésirables généralisés
Al Bahrani et al (123)	2021 en Arabie Saoudite	Etude transversale	-N=1592 ayant reçu la première dose du vaccin -La moyenne d'âge est de 37.4 ans -Population hétérogène avec 19% de femmes et 81% d'hommes.	Douleur au site d'injection 30.5%	-Douleurs articulaires et myalgies 27.5% -Signes gastro-intestinaux 23.8% : douleurs abdominales, diarrhée et vomissements -Fièvre 31.3% -Troubles cardiaques 0.4% : palpitations et douleurs thoraciques -Troubles sanguins 0.1% : anémie, saignement et thrombose
Al mughais et al (113)	2022 en Arabie Saoudite	Etude transversale	N= 2530 âgés de plus de 18 ans	- Douleur au site d'injection 51.8% -Œdème local 23.9% -Démangeaisons 13.1% -Rougeur locale 15.1% - Chaleur locale 27% -Lymphadénopathie axillaire 4.2%	-Céphalées 55.9% -Douleurs musculaires 49.5% -Douleurs articulaires 37.2% -Nausées et vomissements 21.5% -Fièvre 62.5% -Fatigue 40.3% -Frissons et tremblements 38.8%
Kim et al (121)	2021 en Corée	Etude prospective	N= 1483 âgés de plus de 18 ans	Douleur au site d'injection 77.7%	-Céphalées 47.4 % -Douleurs musculaires 60.5% -Fatigue 50.7% -Fièvre 36.1 % -1 seul cas grave a été signalé : femme de 23 ans hospitalisée pour fièvre et vomissements graves
Anton et al (124)	2021 au Danemark	Etude de cohorte	N= 281 264 ayant entre 18 et 65 ans		-83 événements artériels, 59 événements thromboemboliques veineux, des cas de thrombocytopénie et trouble de la coagulation -15 cas de décès .

Smadja et al (118)	2021 en France	Analyse descriptive à l'aide des données de la VigiBase	N=361 734 967 sujets âgés de plus de 18 ans		-639 évènements thrombotiques veineux -52.3% (334/639) sont des évènements thrombotiques veineux : les embolies pulmonaires, les thromboses des membres inférieurs, les thromboses du sinus veineux et les thromboses veineuses cérébrales. -48.2% (308/639) évènements thrombotiques artériels : l'infarctus aigu du myocarde et les AVC. -Un évènement de thrombose veineuse cérébrale est survenu chez 1.1% des cas. -Le délai d'apparition est de 5 jours après la vaccination.
Schultz et al (125)	2021 en Angleterre	Analyse de cas	N= 130 000 âgés entre 32 et 54 ans		-5 cas de thrombocytopénie sévère dont 4 cas d'hémorragie cérébrale majeure. -Le délai d'apparition est de 10 jours après avoir reçu la première dose du vaccin .
Jérémie Botton et al (154)	2021 en France	Analyse de la base de données du Système National des Données de Santé (SNDS)	N= 46.5 Millions d'adultes de moins de 75 ans		-1 238 cas d'embolie pulmonaire -3 921 cas d'infarctus du myocarde -2 583 cas d'AVC ischémique -616 cas d'AVC hémorragique

2.3 Vaccin Moderna

Dans cette revue systématique 6 articles ont été retenus pour étudier les effets indésirables secondaires liés à l'utilisation du vaccin Moderna. Le nombre total de sujet est de 516 907 220 cas adultes âgés de plus de 18 ans.

D'après les résultats des études menées, la douleur au niveau du site d'injection constitue l'effet indésirable localisé majeur, elle a été reportée dans 3 articles, sa fréquence varie entre 75% et 94.21%. D'autres effets secondaires localisés de fréquence relativement faible ont également été signalés, il s'agit des gonflements, rougeurs, démangeaisons, décolorations et éruptions cutanées.

Concernant les effets indésirables généralisés, les principaux effets retenus sont les céphalées, la fatigue, la fièvre, les douleurs musculaires et articulaires, les troubles gastro-intestinaux notamment les nausées, les vomissements, les diarrhées et les douleurs abdominales. Leur fréquence varie entre 47% et 59%.

Les réactions allergiques post vaccinales sont de l'ordre de 2.5 cas par million de dose administrée. Selon une étude menée par Cabanillas et al, 10 cas de choc anaphylactique ont été signalés dans les 7 minutes suivant la vaccination. 90% des sujets présentaient des antécédents d'allergie aux médicaments et aux produits de contraste.(112)

Les effets indésirables graves thrombotiques ont également été signalés, il s'agit des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses cérébrales, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. La fréquence de ces effets reste tout de même faible de l'ordre de 0.9% (118)

Selon une étude menée par Jérémie Botton et al (154), les effets secondaires thrombotiques liés à l'administration du vaccin Moderna chez 3 millions de personnes sont :

- o 1 003 cas d'embolie pulmonaire
- o 2 435 cas d'infarctus du myocarde
- o 1 491 cas d'AVC ischémique
- o 414 cas d'AVC hémorragique.

Selon Singh et al (126), quelque cas de myocardites et de péricardites (101 cas), du syndrome de Guillain-Barré (67 cas) et de myélite transverse (29 cas) ont été signalés après la vaccination par Moderna.

Nom de l'auteur	Année de publication et pays	Type de l'étude	Population étudiée	Effets indésirables localisés	Effets indésirables généralisés
Kadali et al (127)	2021 en Angleterre	Etude transversale randomisée	N=1271 participants âgés entre 18 et 80 ans.	-Douleur au niveau du site d'injection 94.21% -Gonflement 15.05% -Démangeaison 14.58% -Eruption cutanée 13.43% -Décoloration de la peau 3.47%.	-Céphalées 59.26% -Faiblesse et fatigue généralisée 65.74% -Frissons 52.78% -Fièvre 35.65% -Transpiration 18.52% -Vertiges 14.58% -Les effets secondaires musculo-squelettiques 62.5% : douleurs musculaires 54.17%, douleurs articulaires 24.77%, raideur et spasmes musculaires 11.11% -Les effets secondaires gastro-intestinaux 35.4% : nausées 26.62%, diarrhées 7.87%, douleurs abdominales 5.56%, vomissements 3.01% et constipation 1.62% -Les effets secondaires allergiques 4.63% : éruption, urticaire et anaphylaxie -Les effets secondaires cardiovasculaires 12.04%
Singh et al (126)	2022 en Inde	Analyse des données du Vaccine Adverse Effect Reporting System (VAERS)	N=104.61 Millions de doses de vaccins	-Douleur au site d'injection (72.54/ Millions de doses) -Erythème (83.76/M doses) -Gonflement (60.30/M doses)	-Céphalées (122.16/M doses) -Fièvre (104.69/M doses) -Frissons (102.28/M doses) -Fatigue (95.82/M doses) -Nausées et vomissements (71/ M doses) -Douleurs musculaires et articulaires (95.03/ M doses) -Douleurs au niveau des extrémités (64.50/ M doses) -Les effets indésirables rares : la paralysie de Bell (322 cas), les réactions anaphylactiques (392 cas), les myocardites et les péricardites (101 cas), le syndrome de Guillain-Barré (67 cas) et la myélite transverse (29 cas) -68.51 % des effets indésirables ont été signalés dans les 72h après la vaccination et 10.2% après 7 jours de vaccination

Jérémie Botton et al (154)	2021 en France	Analyse de la base de données du Système National des Données de Santé (SNDS)	N= 46.5 Millions d'adultes de moins de 75 ans		-1 003 cas d'embolie pulmonaire -2 435 cas d'infarctus du myocarde -1 491 cas d'AVC ischémique -414 cas d'AVC hémorragique.
Smadja et al (118)	2021 en France	Analyse descriptive à l'aide des données de la VigiBase	N=361 734 967 sujets		-325 événements thrombotiques veineux ont été déclarés dans un délai de 2 jours après la vaccination -24.6% (80/325) sont des événements thrombotiques veineux : les embolies pulmonaires, les thromboses des membres inférieurs, les thromboses du sinus veineux et les thromboses veineuses cérébrales -77.6% (253/325) événements thrombotiques artériels : l'infarctus aigu du myocarde et les AVC.
Cabanillas et al (112)	2021 au Japon	Etude rétrospective	N= 4 041 396 ayant reçu la première dose du vaccin		-10 cas de choc anaphylactique (Équivalent de 2.5 cas par million de dose de vaccin) -Le délai d'apparition des réactions anaphylactiques est en moyenne de 7.5 minutes. - 6 patients ont dû être hospitalisés dont 4 ont subi une intubation endotrachéale.
Beatty et al (128)	2021 aux Etats-Unis	Etude de cohorte	N=19 586 âgés de 18 ans et plus	-Douleur au niveau du site d'injection 75% -Gonflement 15.05%	-Céphalées 47% -Faiblesse et fatigue 37% -Fièvre 32.5% -Nausées et vomissements 15% -Réaction anaphylactique 0.3%

2.4 Vaccin Janssen

Dans cette revue systématique 5 articles ont été retenus pour identifier les effets indésirables secondaires liés à l'utilisation du vaccin Janssen. Le nombre total de sujets étudiés est de 15 582 491 cas adultes âgés de plus de 18 ans.

La douleur au niveau du site d'injection constitue l'effet indésirable localisé majeur, elle a été reportée dans 3 articles, sa fréquence varie entre 66% et 76%.

Concernant les effets indésirables généralisés, les principaux effets retenus sont les céphalées (entre 39.1% et 48%), la fatigue et la faiblesse (entre 25% et 27.7%), la fièvre (entre 34.1% et 37.5%), les douleurs musculaires et articulaires (41%), les troubles gastro-intestinaux (entre 17.7% et 21.2%) notamment les nausées, les vomissements, les diarrhées et les douleurs abdominales. Ils ont été reportés dans 3 articles. La fréquence globale des effets indésirables généralisés varie entre 30.1% et 47.6%

L'utilisation du vaccin Janssen expose les sujets à des risques de thromboses. Selon les résultats d'une étude menée par See et al 12 cas de thrombose du sinus veineux cérébral avec thrombocytopénie avaient été signalés entraînant ainsi une pause temporaire de la vaccination avec le vaccin Janssen aux Etats-Unis le 13 avril 2021. Le délai d'apparition des événements thrombotiques était en moyenne de 6 à 15 jours après vaccination.

Selon une étude réalisée sur 8.23 millions de sujets(126), des effets indésirables généralisés rares ont été signalés notamment :

- o La paralysie de Bell :79 cas
- o Les myocardites et les péricardites :15 cas
- o Les réactions anaphylactiques :58 cas
- o La myélite transverse :7 cas

Le syndrome de Guillain Barre est lié à l'utilisation du vaccin Janssen, des études ont reportées des cas de syndrome de Guillain-Barré survenant à la suite de la vaccination par Janssen.

Nom de l'auteur	Année de publication et pays	Type de l'étude	Population étudiée	Effets indésirables localisés	Effets indésirables généralisés
Shay et al (129)	2021 aux Etats-Unis	Analyse des données du programme national de surveillance passive (VAERS)	-N= 13 725 -Age moyen de 42 ans -Population hétérogène avec 66% de femmes et 34% d'hommes.	Douleur au niveau du site d'injection 66%	-Céphalées 48% -Faiblesse et fatigue 27.7% -Fièvre 34.1% -Nausées et vomissements 17.7% -3% des effets indésirables sont graves : 2 cas de STT (syndrome de thrombocytopénie) et 14 cas de thrombose du sinus veineux cérébral (CVST).
See et al (130)	2021 aux Etats-Unis	Rapport de cas aux États-Unis	N= 7 millions de doses de vaccins administrés		-12 cas de thrombose du sinus veineux cérébral avec thrombocytopénie -Le délai entre l'apparition des symptômes et la vaccination est de 6 à 15 jours -Sur les 12 patients avec CVST, 7 présentaient également une hémorragie intracérébrale.
Singh et al (126)	2021 en Inde	Analyse des données du VAERS	-N=8.23 Millions de doses de vaccins -L'âge moyen est de 50 ans	Douleur au niveau du site d'injection (269.02/ Millions de doses)	-Céphalées (1217.25/M doses) -Fièvre (1036.70/M doses) -Frissons (969.26/M doses) -Fatigue (798.78/M doses) -Nausées (626.73/ M doses) -Vertiges (570.35/ M doses) -Douleurs musculaires (816.89/ M doses) et douleurs au niveau des extrémités (396.96/ M doses) -Les effets indésirables systémiques rares : la paralysie de Bell (79 cas), les réactions anaphylactiques (58 cas), les myocardites et les péricardites (15 cas), le syndrome de Guillain-Barré (30 cas) et la myélite transverse (7 cas)
Shay et al (129)	2021 aux Etats-Unis	Analyse des données du V-safe (système de surveillance volontaire)	-N=338 765 -Moyenne d'âge de 46 ans. -Population hétérogène avec 60% de femmes et 40% d'hommes.	Douleur au niveau du site d'injection 76%	-Céphalées 39.1% -Douleurs musculaires et articulaires 41% -Faiblesse et fatigue 25% -Fièvre 37.5% -Nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales 21.2%
Thant et al (131)	2022 aux Etats-Unis	Rapport de cas			Un syndrome de Guillain-Barré a été signalé chez un homme de 66 ans 14 jours après avoir reçu la dose du vaccin Janssen

2.5 Vaccin Sinopharm

Parmi les articles utilisés dans cette revue systématique, 4 études ont été retenues pour évaluer les effets secondaires liés à l'utilisation du vaccin Sinopharm. Le nombre total des personnes étudiées est de 2 379 sujets adultes âgés de plus de 18 ans.

La douleur au niveau du site d'injection est l'effet indésirable localisé majeur, elle a été reportée dans 4 articles, sa proportion varie entre 15.4% et 57.8%. La fréquence de la douleur est différente selon les doses du vaccin, elle est de 57.8% après la première dose et 41.9% après la deuxième dose(116)

D'autres effets secondaires localisés de fréquence relativement faible ont également été retenus, il s'agit des gonflements, prurits, rougeurs et démangeaisons. Ils ont été reportés dans 4 articles.

Concernant les effets indésirables généralisés, les principaux effets retenus sont les céphalées, la fatigue et la faiblesse, la fièvre, les douleurs musculaires et articulaires, la toux et mal de gorge, les vertiges, les troubles gastro-intestinaux principalement les nausées, les vomissements, les diarrhées et les douleurs abdominales. Ils ont été reportés dans 4 articles. La fréquence globale de ces effets est différente en fonction de la dose de vaccin administrée.

Après la première dose de vaccin :

- Céphalées : entre 15% et 21.6% -Fatigue : entre 32.2 % et 50%
- Fièvre : entre 10% et 11.1% -Vertiges : entre 5% et 11.1%
- Douleurs musculaires et douleurs articulaires : entre 10% et 19.2%
- Mal de gorge : entre 2.5% et 8%
- Toux : entre 2.5% et 8.7%
- Troubles gastro-intestinaux : entre 2 et 5.5%

Après la première dose de vaccin :

- Céphalées : entre 8% et 10% -Fatigue : entre 41.9 % et 45%
- Fièvre : entre 2.5% et 4% -Vertiges : entre 2.5% et 3.1%

- Douleurs musculaires et douleurs articulaires : entre 9.6% et 12.5%
- Mal de gorge : entre 2.4% et 5%
- Toux : entre 2.4% et 3.6%
- Troubles gastro-intestinaux : entre 2.3 et 4.5%

Nom de l'auteur	Année de publication et pays	Type de l'étude	Population étudiée	Effets indésirables localisés	Effets indésirables généralisés
Elgendi et al (132)	2021 en Egypte	Etude transversale	-N=120 sujets -Age : 18 ans et plus -Population hétérogène avec 85% de femmes et 15% d'hommes	Douleur, rougeur et gonflement au niveau du site d'injection 52.5%	-Céphalées 15% -Fatigue 50% -Fièvre 10% -Douleurs musculaires 10% et articulaires 7.5% -Vertiges 5% -Mal de gorge 2.5% -Toux 2.5% -Engourdissements, picotements et perte de sensation 2.5%
Feng et al (133)	2021 en Chine	Etude randomisée	N=809 sujets âgés entre 18 et 59 ans.	Douleur, gonflement et prurit au niveau du site d'injection 41.8%	-Céphalées 54.5% -Fièvre 39.8% -Douleurs musculaires 36.6% -Vertiges 5% -Mal de gorge 2.9% -Toux 3.1%
Ariamanesh et al (134)	2021 aux Etats-Unis	Etude de cohorte	N=364 participants âgés de plus de 18 ans.	-Douleur (légère 15.4%, modérée 9.3% et intense 2.2%) -Gonflement 1.1% -Démangeaison 0.7% -Rougeur 2.2% au niveau du site d'injection.	-Fièvre (entre 38 et 39°C 24.4%) (entre 39 et 40°C 4.3%) (supérieure à 40°C 2.9%) -Douleurs musculaires 19.4% -Frissons 11.5% -Fatigue 21.6% -Anorexie 13.5% -Nausées 10.4% -Vomissements 2.9% - Diarrhée 2.9%
Omeish et al (116)	2021 en Jordanie	Etude transversale	-N= 1086 personnes -Population hétérogène avec 63% de femmes et 37% d'hommes -40.6% ont reçu le vaccin Pfizer, 33 % ont reçu le vaccin AstraZeneca et 26.4% des participants ont reçu le vaccin Sinopharm.	<u>Après la première dose du vaccin</u> - Douleur au du site d'injection 57.8% -Gonflement et rougeur 4.2% <u>Après la deuxième dose du vaccin</u> - Douleur au du site d'injection.41.9% -Gonflement et rougeur 3.2%	<u>Après la première dose du vaccin</u> -Céphalées 21.6% -Fatigue 32.2% -Fièvre 11.1% -Douleurs musculaires 19.2% -Frissons 13.2% -Vertiges 11.1% -Nausées 7.7% -Vomissements 0.7% - Diarrhée 4.5% -Douleurs abdominales 3.8% -Constipation 0.3% -Mal de gorge 8% <u>Après la deuxième dose du vaccin</u> -Céphalées 8% -Fatigue 20.1% -Fièvre 4% -Douleurs musculaires 9.6% -Frissons 4% -Vertiges 3.2% -Nausées 1.6% -Vomissements 0.8% - Diarrhée 2.4% -Douleurs abdominales 1.6% -Constipation 1.6% -Mal de gorge 2.4%

2.6 Tableau récapitulatif des différents vaccins

Tableau 12: Tableau récapitulatif des différents vaccins utilisés au Maroc

Vaccins concernés	Fréquence des effets localisés	Principaux effets secondaires localisés	Fréquence des effets généralisés	Principaux effets secondaires généralisés
Pfizer	30.5% - 88%	Douleur au niveau du site d'injection	5.5% - 45%	Céphalées, fatigue et faiblesse, fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhée
AstraZeneca	30.5% - 77.7%	Douleur au niveau du site d'injection	21.5% - 55.9%	Céphalées, fatigue et faiblesse, fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhée
Moderna	75% - 94.21%	Douleur au niveau du site d'injection	47% - 59%	Céphalées, fatigue et faiblesse, fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhée
Janssen	66% - 76%	Douleur au niveau du site d'injection	30.1% - 47.6%	Céphalées, fatigue et faiblesse, fièvre, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée
Sinopharm	15.4% - 57.8%	Douleur au niveau du site d'injection	24.4% - 54.5%	Céphalées, fatigue et faiblesse, fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhée ; vertiges, toux, mal de gorge

2.7 Le traitement médicamenteux

Dans cette revue systématique, 17 articles ont été retenus pour évaluer les effets secondaires liés aux médicaments utilisés dans le cadre de la prise en charge des patients COVID-19 positifs.

Pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine, les effets secondaire mineurs sont de l'ordre de 27%, il s'agit principalement des céphalées et des troubles gastro-intestinaux à savoir principalement les nausées, la diarrhée, les vomissements et les douleurs abdominales. La fréquence des effets secondaires graves quant à elle est de 3%, il s'agit des réactions allergiques ou anaphylactiques et des troubles cardiaques notamment l'arrêt cardiaque, les arythmies, les torsades de pointe et la tachycardie ventriculaire. A dose élevée, la chloroquine entraine des arythmies sévères ou létales, des tachycardies et une fibrillation ventriculaire.

L'utilisation de l'Azithromycine seul entraine également des effets secondaires cardiaques graves, il s'agit des arrêts cardiaques, syncopes, torsades de pointe et des arythmies létales. L'Azithromycine est utilisé en association avec l'hydroxychloroquine, cette association expose les patients à des effets secondaires cardiaques mortels notamment l'arrêt cardiaque, les arythmies, la tachycardie ventriculaire et les arythmies.

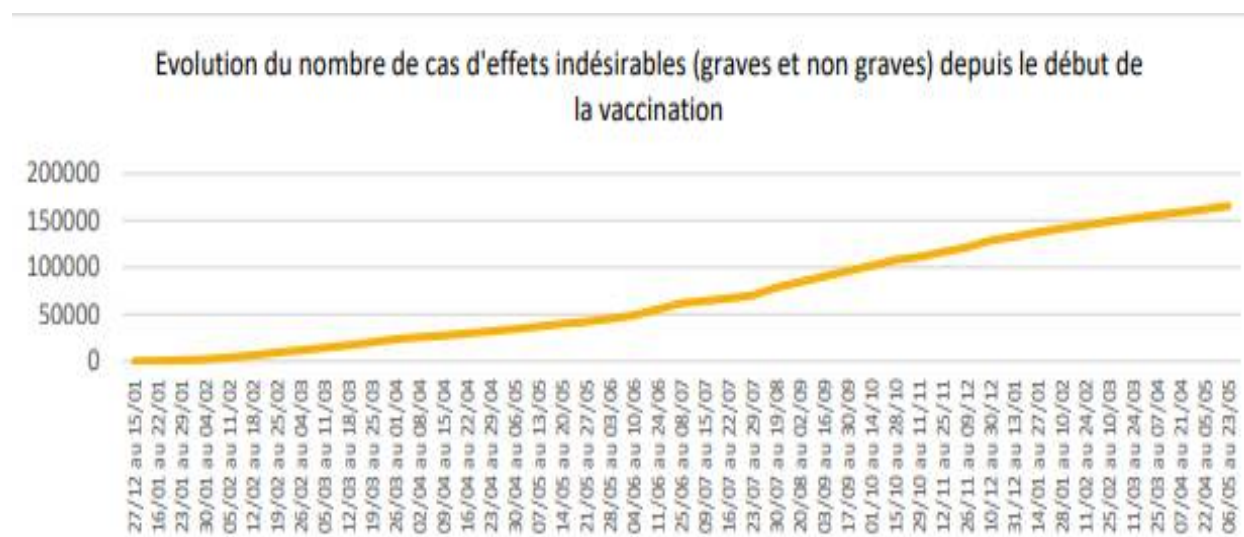
Nom de l'auteur	Année de publication et pays	Type de l'étude	Médicaments concernés	Principaux résultats
Wei Tang et al (135)	2020 en Chine	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine	-Effets indésirables graves 3% : les réactions allergiques (choc anaphylactique et l'œdème de Quincke) et les troubles du rythme cardiaque. -Effets indésirables mineurs et modérés 27% : la diarrhée 10%, les vomissements 3%, les nausées 5%, les douleurs abdominales 1%, les céphalées 3.2% et la vision trouble.
Rosenberg et al (136)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine Hydroxychloroquine+Azithromycine Azithromycine	Arrêt cardiaque
Mercuro et al (137)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine Hydroxychloroquine+Azithromycine	Torsade de pointe
Ramireddy et al (138)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine+Azithromycine Azithromycine	Syncope Torsade de pointe Arythmie létale
Saleh et al (139)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine Hydroxychloroquine+Azithromycine	Arythmie ventriculaire
Bessiere et al (140)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine Hydroxychloroquine+Azithromycine	Arythmie ventriculaire sévère Torsade de pointe
Borba et al (141)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Dose élevée d'Hydroxychloroquine	Tachycardie ventriculaire
Horby et al (142)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Dose élevée d'Hydroxychloroquine	Tachycardie ventriculaire Fibrillation
Mahevas et al (143)	2020 aux Etats-Unis	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine	Arythmie sévère
Tang et al (135)	2020 en Chine	Essai contrôlé randomisé	Hydroxychloroquine	Arythmie sévère
An et al (144)	2020 en Corée du Sud	Etude observationnelle	Hydroxychloroquine+Azithromycine	Arrêt cardiaque
Boulware et al (145)	2020 en Angleterre	Essai contrôlé randomisé	Dose élevée d'Hydroxychloroquine	Arythmie
Skipper et al (146)	2020 aux Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé	Dose élevée d'Hydroxychloroquine	Arythmie
Mitja et al (147)	2020 aux Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé	Hydroxychloroquine	Arythmie
Cavalcanti et al (148)	2020 en Angleterre	Essai contrôlé randomisé	Dose élevée d'Hydroxychloroquine Hydroxychloroquine+Azithromycine Azithromycine	Arythmie Tachycardie ventriculaire
Mitja et al (147)	2020 aux Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé	Hydroxychloroquine	Arythmie
Lofgren et al (149)	2020 aux Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé	Hydroxychloroquine	Tachycardie ventriculaire

2.8 Impact de la pandémie COVID-19 sur le système de Pharmacovigilance

2.8.1 La déclaration des effets indésirables liés aux vaccins COVID-19

Jusqu'au 23/05/2022 plus de 143 652 000 de doses de vaccins ont été administrés en France. Selon l'agence nationale de la sécurité des médicaments et produits de santé (150) le nombre total des effets indésirables signalé depuis le début de la campagne de vaccination est de 165 463.

- 76 % des notifications sont relatives à des effets secondaires non graves principalement la douleur au niveau du site d'injection, les céphalées, la fatigue, la fièvre, les douleurs musculaires et les troubles gastro-intestinaux.
- 24% des notifications sont liés à des effets secondaires potentiellement graves à savoir les troubles cardiaques, vasculaires, neurologiques et allergiques.



En ce qui concerne le Maroc, 33 000 évènements secondaires ont été déclarés depuis le début de la campagne de vaccination en Janvier 2021. 52% des effets déclarés au centre national de pharmacovigilance concernent les hommes et 48% concernent les femmes. 99.2% des cas sont bénins de faible gravité. Pour le reste (0.8%), il s'agit d'effets secondaires graves(152).

2.8.2 Comparaison du taux de déclaration des effets indésirables des différents vaccins

Tableau 13: Tableau comparatif du taux de déclaration des effets indésirables entre différent vaccins
(153)

Vaccin concerné	Taux de déclaration des effets indésirables
COVID-19	1151.83 signalements par Millions de doses
La rougeole	347.9 signalements par Millions de doses
Le pneumocoque	318.6 signalements par Millions de doses
La méningite	220 signalements par Millions de doses
L'hépatite B	336.6 signalements par Millions de doses

3 Discussion

L'objectif principal de cette revue systématique est d'évaluer les effets secondaires localisés et généralisés liés à l'usage des différents vaccins et médicaments utilisés dans le cadre de la prise en charge de la pandémie COVID-19 en se référant à un certains nombres d'articles selon la méthode PRISMA.

✓ **Le vaccin Pfizer :**

Concernant le vaccin Pfizer, la fréquence des effets indésirables reportée dans les 12 articles retenus pour l'étude, varie entre 30.5% et 88% pour les effets localisés et entre 5.5% et 45% pour les effets généralisés.

L'effet secondaire localisé le plus fréquent est la douleur au niveau du site d'injection, il s'agit de l'effet indésirable le plus commun entre les différents vaccins commercialisés, sa proportion est comprise entre 34.5% et 88.4%. La fréquence la plus faible a été reportée par Al Khames et al (115), tandis que la fréquence la plus élevée a été retrouvée dans l'étude de Kadali et al (114). D'autres effets indésirables localisés de fréquence relativement faible ont également été signalés. Il s'agit des gonflements, rougeurs, démangeaisons et des éruptions cutanées au sein du site d'injection.

Les principaux effets secondaires généralisés retenus sont : Les céphalées, les douleurs musculaires et articulaires, la fièvre, la fatigue et la faiblesse musculaire ainsi que les signes gastro-intestinaux. La fréquence des céphalées varie entre 22.7% et 62.2%, la valeur la plus faible a été reportée par Xin-Xin Wu et al (117), tandis que la valeur la plus élevée a été reportée dans l'étude de Garcia et al. Pour les douleurs musculaires et articulaires, leur fréquence est comprise entre 11.2% et 69.1%, la fréquence la plus faible a été reportée par Kim et al (121) et la fréquence la plus élevée a été reportée Lee et al (120). La proportion de la fièvre varie quant à elle entre 21% et 32.1%, l'étude menée par Al Khames et al (115) a reporté la valeur la plus faible, tandis que la valeur la plus élevée a été reportée par Lee et al (120). Pour la fatigue et la faiblesse musculaire, Garcia et al ont signalé la fréquence la plus faible qui est de 1 % contrairement à Lee et al (120) qui ont reporté un pourcentage de 65.7%. Les troubles gastro-intestinaux identifiés sont principalement les nausées, la diarrhée et les

vomissements, la fréquence varie entre 10.5% et 15.94%, la valeur la plus faible a été reportée par Almughais et al (113), cependant la valeur la plus élevée a été reportée par Kadali et al (114).

La différence de fréquence signalée est due principalement à la taille de la population étudiée. Plus le groupe de sujets est important plus la probabilité d'enregistrer des effets indésirables est élevée.

Les études menées par Dias et al et Smadja et al (118), ont signalé des effets indésirables graves de faible fréquence. Il s'agit des effets cardiaques notamment les péricardites et myocardites et les événements thrombotiques.

✓ **Le vaccin AstraZeneca**

Pour le vaccin AstraZeneca, la fréquence des effets indésirables localisés reportée dans les 7 articles retenus pour l'étude varie entre 30.5% et 77.7%, cependant la fréquence des effets secondaires généralisés varie entre 21.5% et 55.9%

Concernant les effets secondaires localisés, la douleur au niveau du site d'injection est l'effet le plus fréquemment identifié. Dans l'étude menée par Al Bahrani et al (123) la fréquence de la douleur est de 30.5%, tandis que pour Kim et al (121) cette fréquence est de 77.7%. D'autres effets indésirables localisés ont été reportés par Almughais et al (113), il s'agit des gonflements, rougeurs, démangeaisons, chaleur, œdèmes et lymphadénopathie axillaire. La fréquence de ces effets est faible (entre 4.2% et 15.1 %)

Pour les effets secondaires généralisés, les principaux effets retenus sont les céphalées, les douleurs musculaires et articulaires, la fièvre, la fatigue et faiblesse musculaire et les signes gastro-intestinaux. Pour les céphalées, la fréquence varie entre 47.4% et 55.9%, la valeur la plus faible a été reportée par Kim et al (121), tandis que la valeur la plus élevée a été reportée par Almughais et al (113). La fréquence des douleurs musculaires et articulaires est comprise entre 27.5% et 60.5%, la fréquence la plus faible a été reportée par Al Bahrani et al (123) et la fréquence la plus élevée a été reportée Kim et al (121). La proportion de la fièvre varie quant à elle entre 31.3% et 62.5%, l'étude menée par Al Bahrani et al (123) a signalé la valeur la plus faible contrairement à l'étude d'Almughais et al (113) qui a signalé la

fréquence la plus élevée. Pour la fatigue et la faiblesse musculaires la fréquence est comprise entre 40.3% et 50.7%, la valeur la plus faible a été reportée par Almughais et al (113) et la valeur la plus élevée a été reportée par Kim et al (121). Les troubles gastro-intestinaux identifiés sont principalement les nausées, la diarrhée et les vomissements. Ils varient entre 21.5% et 23.8%, la fréquence la plus faible a été reportée par Almughais et al, la fréquence la plus élevée a été reportée par Al Bahrani et al (123).

L'utilisation du vaccin AstraZeneca expose les sujets à des effets secondaires thrombotiques graves de fréquence faible notamment les événements thrombotiques veineux et artériels et les thrombocytopénies.

✓ **Le vaccin Moderna**

L'évaluation des effets secondaires liés à l'utilisation du Vaccin Moderna a été réalisée dans 6 études retenues précédemment. La fréquence des effets indésirables reportée dans les différents articles est comprise entre 75% et 94.21% pour les effets localisés et entre 47% et 59% pour les effets généralisés.

Le principal effet indésirable localisé est la douleur au niveau du site d'injection. La fréquence la plus faible (75%) a été reportée par Beatty et al (128), cependant la fréquence la plus élevée (94.21%) a été reportée par Kadali et al (127). Ce même auteur a signalé dans son étude d'autres effets indésirables de fréquence plus faible notamment les gonflements, rougeurs, démangeaisons, érythèmes, éruptions cutanées et une décoloration de la peau.

Les principaux effets secondaires généralisés signalés sont les céphalées, les douleurs musculaires et articulaires, la fièvre, la fatigue et faiblesse musculaire et les signes gastro-intestinaux. Pour les céphalées la fréquence est comprise entre 47% et 59.26%, la valeur la plus faible a été reportée par Beatty et al (128), la valeur la plus élevée a été reportée par Kadali et al (127). La fréquence des douleurs musculaires et articulaires reportée par Kadali et al est de 62.5%. Concernant la fièvre, l'étude menée par Beatty et al (128) a signalé un pourcentage de 32.5%, cependant Kadali et al (127) ont reporté un pourcentage de 35.65%. La proportion de la fatigue et la faiblesse musculaire est comprise entre 37% et 65.74%, la fréquence la plus faible a été reportée par Beatty et al, la fréquence la plus élevée a été reportée par Kadali et al (127). Les troubles gastro-intestinaux identifiés sont principalement

les nausées, la diarrhée et les vomissements. Ils varient entre 15% et 35.4%, la valeur la plus faible a été reportée par Beatty et al (128), la valeur la plus élevée a été reportée par Kadali et al (127).

La vaccination par Moderna engendre des événements indésirables graves de fréquence faible, il s'agit des événements thrombotiques et cardiaques et des réactions allergiques et anaphylactiques. Selon les résultats de l'étude menée par Smadja et al (118), 325 effets indésirables thrombotiques ont été déclarés. Il s'agit des thromboses, des embolies pulmonaires, des AVC et des infarctus du myocarde.

✓ **Le Vaccin Janssen**

Pour le vaccin Janssen, la fréquence des effets indésirables localisés reportée dans les 5 articles retenus pour l'étude est comprise entre 66% et 76%. Cependant la fréquence des effets secondaires généralisés varie entre 30.1% et 47.6%

Concernant les effets secondaires localisés, la douleur au niveau du site d'injection est l'effet le plus fréquemment identifié, la fréquence reportée par Shay et al (129) est comprise entre 66% et 76%.

Selon les résultats de l'étude menée par Shay et al (129), les principaux effets indésirables généralisés sont les céphalées, la fatigue et faiblesse, les douleurs musculaires et les troubles gastro-intestinaux principalement les nausées, la diarrhée et les vomissements. Pour les céphalées, la fréquence varie entre 39.1% et 48%. La fréquence de la fatigue et faiblesse généralisée est comprise entre 25% et 27.7%. Pour la fièvre, la fréquence varie entre 34.1% et 37.5%. Les signes gastro-intestinaux varient entre 17.7% et 21.2%.

Le principal effet indésirable grave lié à l'utilisation du vaccin Janssen est la thrombose du sinus veineux cérébral. Selon See et al (130) des cas de thrombose ont été signalés aux Etats-Unis entraînant ainsi un arrêt temporaire de la vaccination par Janssen en Avril 2021.

✓ **Le vaccin de Sinopharm**

Pour le vaccin Sinopharm, la fréquence des effets indésirables localisés reportée dans les 4 articles retenus pour l'étude varie entre 15.4% et 57.8%. Cependant la fréquence des effets secondaires généralisés varie entre 24.4% et 54.5%.

Concernant les effets secondaires localisés, la douleur au niveau du site d'injection est l'effet le plus fréquemment identifié. Dans l'étude menée par Ariamanesh et al (134) la fréquence de la douleur est de 15.4%, tandis que pour Omeish et al (116) cette fréquence est de 77.7%. D'autres effets indésirables localisés ont été signalés, notamment les gonflements, rougeurs, démangeaisons et prurit. La fréquence de ces effets est comprise entre 0.7% et 4.2%

Les principaux effets secondaires généralisés retenus sont : Les céphalées, les douleurs musculaires et articulaires, la fièvre, la fatigue et la faiblesse musculaire, les signes gastro-intestinaux, les vertiges, la toux et le mal de gorge. La fréquence des céphalées varie entre 15% et 21.6%, la valeur la plus faible a été reportée par Elgendi et al (132), la valeur la plus élevée a été reportée par Omeish et al (116). Pour les douleurs musculaires et articulaires la fréquence est comprise entre 10% et 19.4%, la fréquence la plus faible a été reportée par Elgendi et al (132), la fréquence la plus élevée a été reportée Ariamanesh et al (134). La fièvre quant à elle varie entre 10% et 24.4%, la fréquence la plus faible a été reportée par Elgendi et al, la fréquence la plus élevée a été reportée par Ariamanesh et al. Les troubles gastro-intestinaux à savoir les nausées, la diarrhée, et les vomissements varient entre 0.7% et 10.4%, la valeur la plus faible a été reportée par Omeish et al (116), la valeur la plus élevée a été reportée par Ariamanesh al (134). La proportion de la toux et le mal de gorge est comprise entre 2.5% et 8.7%, la fréquence la plus faible a été reportée par Omeish et al cependant la fréquence la plus élevée a été reportée par Elgendi et al (132).

✓ **Traitement médicamenteux**

La chloroquine et son dérivé l'hydroxychloroquine entraînent des effets secondaires mineurs à modérés d'une fréquence de 27%, il s'agit principalement des céphalées, des troubles gastro-intestinaux notamment les nausées, les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales.

L'utilisation de la chloroquine et l'hydroxychloroquine ainsi que l'azithromycine dans le traitement de l'infection COVID-19 expose les sujets à des effets secondaires cardiaques potentiellement mortels. Il s'agit principalement des arrêts cardiaques, des arythmies, des torsades de pointe, de la tachycardie ventriculaire sévères et des syncopes. La cardiotoxicité est significativement plus élevée pour l'association de l'hydroxychloroquine et

l'azithromycine. Selon les études menées par Rosenberg et al (136), Mercurio et al (137) et Ramireddy et al (138), cette association induit des arrêts cardiaques, des syncopes, des torsades de pointes et des arythmies létales.

L'analyse des résultats précédemment présentés a permis de comparer les effets indésirables relatives aux différents vaccins COVID-19 commercialisés. Il s'avère que le vaccin Sinopharm est le mieux toléré en raison de la faible fréquence des effets secondaires qu'il engendre (entre 15.4% - 57.8% pour les effets localisés et entre 24.4% - 54.5% pour les effets généralisés). Contrairement au vaccin Moderna chez qui la fréquence des effets indésirables est la plus élevée, 75% - 94.21% pour les effets localisés et 47% - 59% pour les effets généralisés).

La pharmacovigilance joue un rôle fondamental dans la détection et la prévention des effets indésirables relatifs à l'usage des médicaments et des produits de santé, son fonctionnement repose essentiellement sur la notification des effets secondaires par les professionnels de santé (Médecin, Pharmacien, Médecin dentiste, Infirmier) et les établissements pharmaceutiques industriels. La notification est faite de manière continue et régulière permettant ainsi d'assembler le maximum d'informations sur les effets indésirables connus ou nouvellement découverts dans le but d'assurer la sécurité des médicaments et produits de santé commercialisés. Cependant, le taux de notification des effets secondaires reste tout de même très faible, on constate une sous-déclaration des événements indésirables par les prestataires de soins et les prescripteurs. Pour remédier à ce problème le système de pharmacovigilance, à travers ces différents acteurs, met en place des mesures correctives à savoir la sensibilisation des professionnels de santé, la mise en place des systèmes de formations continues pour les prescripteurs en matière d'effets indésirables connus ou nouvellement découverts et la formation des notificateurs (153).

Au cours de la pandémie COVID-19, le nombre total de signalement des effets indésirables auprès des centres de pharmacovigilance a connu une remarquable augmentation. Le taux de déclaration des effets secondaires liés aux vaccins COVID-19 est désormais le plus élevé comparé aux autres vaccins (1151.83 signalements par Millions de doses) (153). Cette élévation est due principalement à la sur-déclaration des effets secondaires par les

professionnels de santé. Etant donné la grande inquiétude qui tournait autour des vaccins et les conditions particulières de leur fabrication, les professionnels de santé étaient tenus de notifier toutes sortes d'effets secondaires liés aux vaccins quel que soit le type (localisés ou généralisés) et la gravité (mineurs, modérés, graves). Le système de pharmacovigilance était très actif durant cette période, il a permis de recueillir un maximum d'effets secondaires identifiés au cours de la pandémie et d'assurer la sécurité des vaccins et médicaments commercialisés sur le marché.

✓ **Recommandations**

En plus de l'impact sanitaire, la pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) a déclenché une diffusion massive d'informations (une "infodémie") sur la maladie à travers les différents supports d'information (la presse écrite, les médias audiovisuels, le web et les médias sociaux). Cette infodémie comprenait, également, des informations sur les effets indésirables des vaccins et des médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du COVID-19.

Ces informations, parfois communiquées de manière inadéquate ou déformée, ont pu influencer le comportement de nombreuses personnes et impactent leurs choix et leurs décisions.

De plus, l'augmentation exponentielle des informations sur les Effets indésirables (EI) relatives aux nouveaux médicaments et vaccins COVID-19 a représenté un défi supplémentaire pour le système de la pharmacovigilance. Cette quantité d'informations et de rapports d'EI rend obsolète les méthodes traditionnelles de pharmacovigilance.

Les acteurs de la pharmacovigilance doivent donc faire face à ces différents défis. Tout d'abord, les autorités sanitaires et les laboratoires pharmaceutiques doivent collaborer pour encourager et soutenir les travaux de recherche visant à évaluer les rapports bénéfice/risque des vaccins et des médicaments candidats au traitement du COVID-19. Cela comprend non seulement les essais cliniques, mais aussi les études observationnelles portant sur des données réelles, qui analysent les associations statistiques entre l'utilisation des médicaments et les résultats cliniques.

Un autre défi est la mise en œuvre de systèmes de notification électronique des Effets indésirables (EI). Dans ce cadre, les méthodes traditionnelles de courrier ou de remise en main propre pour la notification sur papier doivent être remplacées par une déclaration électronique et les soumissions par courrier électronique avec la mise en place de systèmes de notification spontanée des Effets indésirables (EI). En effet, il est important de surveiller la sécurité des patients en stimulant les notifications directes des patients notamment en cas d'automédication.

De plus, il est important de mettre en œuvre une automatisation de la saisie des données d'EI avec l'utilisation de nouvelles technologies notamment l'intelligence artificielle pour traiter et analyser les rapports d'EI. L'utilisation de technologies avancées pour optimiser la pharmacovigilance n'est pas une idée nouvelle mais elle reste une solution idéale pour traiter « rapidement » la grande quantité des informations relatives à l'utilisation des nouveaux médicaments et vaccins COVID-19.

Enfin, la collaboration entre les différents acteurs de la pharmacovigilance est également essentielle pour garantir la qualité de la collecte des données et des informations afin d'améliorer la qualité de la pharmacovigilance.

Conclusion

L'infection par le SARS-CoV-2 constitue une véritable menace de santé publique. Depuis décembre 2019, les systèmes sanitaires des pays ont fait face à une crise sans précédente. 6.31 millions de personnes sont mortes et 535 millions de cas d'infection à travers le monde. En absence de traitement médicamenteux spécifique pour la maladie, la vaccination reste alors le seul moyen thérapeutique pour limiter la propagation et la transmission du virus.

Malgré la rapidité de leur fabrication, les vaccins commercialisés ont montré une efficacité très élevée contre le COVID-19. Concernant le profil de sécurité, selon les résultats des études citées précédemment, la majorité des effets indésirables relatives à l'usage des vaccins sont de faible gravité à savoir les effets localisés principalement la douleur au niveau du site d'injection et les effets généralisés notamment les céphalées, les douleurs musculaires et articulaires, la fièvre, la fatigue et faiblesse, les nausées, les vomissements et la diarrhée.

Quelques effets secondaires graves ont été identifiés chez les receveurs du vaccin. Il s'agit des troubles cardiaques notamment les myocardites, les péricardites et les troubles du rythme, des troubles vasculaires à savoir les cas de thromboses, d'accidents vasculaires, des embolies pulmonaires et des AVC. Des réactions allergiques ont également été signalées, des cas de choc anaphylactique et d'Œdème de Quincke. La fréquence des effets indésirables graves reste très faible.

Les études ont prouvé que le vaccin Sinopharm est le mieux toléré en raison de la faible fréquence des effets secondaires qu'il engendre. Contrairement au vaccin Moderna chez qui la fréquence des effets secondaires est la plus élevée.

Pour atteindre l'immunité de groupe et assurer une couverture vaccinale, plus de 80% de la population mondiale devrait recevoir un schéma vaccinal complet. L'accès aux vaccins devrait être équitable entre les pays producteurs et les pays à faible revenu chez qui la disponibilité et le coût élevé font que l'accès à la vaccination reste très limité.

Malgré les effets secondaires engendrés, la vaccination semble être le moyen le plus sûr et le plus efficace pour prévenir les hospitalisations et les décès et limiter les cas graves de la maladie.



Résumés

Résumé

Titre : Pharmacovigilance et COVID-19 : Etat des lieux et perspectives

Auteur : EL HARRIF Hanane

Mots clés : Pharmacovigilance, COVID-19, vaccins, traitement, revue systématique.

Objectif : Evaluer l'impact de la pandémie COVID-19 sur le système de pharmacovigilance.

Méthodes : PubMed, Science direct, Cochrane et Scopus, ont été consultés pour identifier les articles traitant les effets indésirables des vaccins COVID-19 publiés entre 2020 et 2022.

Résultats : 43 études répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi les articles sélectionnés, 12 ont été analysés pour mettre en évidence les effets indésirables localisés et généralisés pour le vaccin Pfizer, 7 pour AstraZeneca, 6 pour Moderna, 5 pour Janssen et 4 pour Sinopharm. 17 articles ont été retenus pour évaluer les effets secondaires liés aux médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2.

La majorité des effets secondaires sont légers à modérés. La douleur au point d'injection est l'effet indésirable localisé le plus courant. Pour les effets généralisés, les principaux effets retenus sont les céphalées, fièvre, fatigue, douleurs musculaires et articulaires et troubles gastro-intestinaux.

De rares effets secondaires graves ont été identifiés. Il s'agit des troubles cardiaques notamment les myocardites, les péricardites et les troubles du rythme, des troubles vasculaires à savoir les cas de thromboses, d'accidents vasculaires, des embolies pulmonaires et des AVC. Des réactions allergiques ont également été signalées, des cas de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke.

L'utilisation de l'hydroxychloroquine et l'azithromycine dans le traitement de l'infection COVID-19 expose les sujets à des effets secondaires cardiaques potentiellement mortels. Il s'agit principalement des arrêts cardiaques, des arythmies, des torsades de pointe, de la tachycardie ventriculaire sévères et des syncopes.

Conclusion : Les études démontrent que les vaccins anti COVID-19 commercialisés sont sûrs et efficaces. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier l'innocuité à long terme des vaccins.

Abstract

Title: Pharmacovigilance and COVID-19: current status and perspectives

Author : EL HARRIF Hanane

Key words : Pharmacovigilance, COVID-19, vaccines, treatment, systematic review.

Objective : To Assess the impact of the COVID-19 pandemic on the pharmacovigilance system.

Methods: PubMed, Science direct, Cochrane and Scopus were searched to identify articles addressing COVID-19 vaccine adverse events published between 2020 and 2022.

Results : 43 studies met the inclusion and exclusion criteria. Of the selected articles, 12 were analyzed for localized and generalized adverse events for Pfizer vaccine, 7 for AstraZeneca vaccine, 6 for Moderna vaccine, 5 for Janssen vaccine, and 4 for Sinopharm vaccine. 17 articles were selected to evaluate side effects related to drugs used in the treatment of SARS-CoV-2 infection.

The majority of side effects were mild to moderate. Pain at the injection site was the most common localized adverse event. For generalized effects, the main effects are headache, fever, fatigue, muscle and joint pain and gastrointestinal disorders.

Rare serious side effects have been identified. These include cardiac disorders such as myocarditis, pericarditis and rhythm disorders, vascular disorders such as thrombosis, vascular accidents, pulmonary embolisms and strokes. Allergic reactions have also been reported, cases of anaphylactic shock and angioedema.

The use of hydroxychloroquine and azithromycin in the treatment of COVID-19 infection exposes subjects to potentially fatal cardiac side effects. These include cardiac arrest, arrhythmias, torsades de pointes, severe ventricular tachycardia and syncope.

Conclusion : Studies demonstrate that marketed vaccines are safe and effective against SARS-CoV-2 infection. Further research is needed to investigate the long-term safety of the vaccines.

ملخص

العنوان: اليقظة الدوائية و COVID-19 : تقييم الوضع و التوقعات

المؤلف: الحريف حنان

الكلمات الأساسية: اليقظة الدوائية، COVID-19، اللقاحات، العلاج، المراجعة المنهجية.

الهدف: تقييم تأثير جائحة COVID-19 على نظام اليقظة الدوائية.

المنهجية المتبعة: تم البحث في PubMed و Science direct و سجل كوكرين المركزي للتجارب و Scopus لتحديد المقالات حول الآثار الجانبية للقاحات COVID-19 المنشورة ما بين 2020 و 2022.

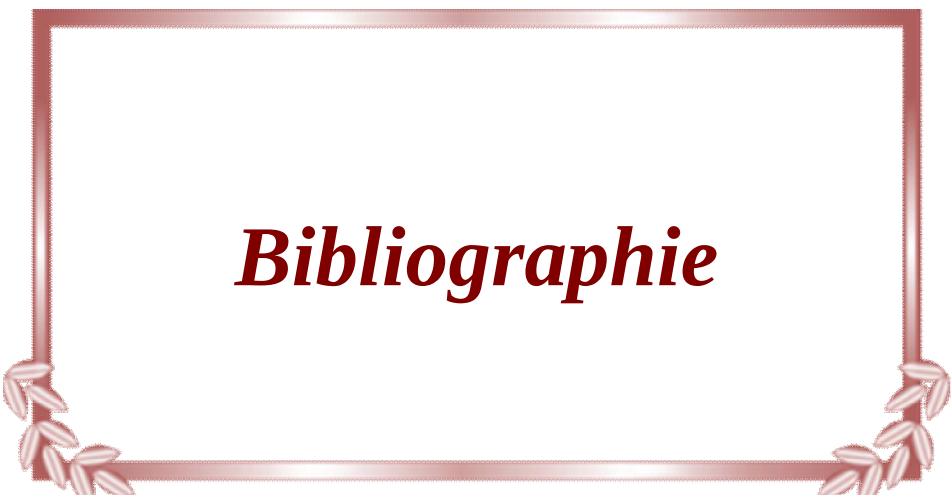
النتائج : حققت 26 دراسة معايير الاشتمال و الاستبعاد. من بين المقالات المختارة، تم تحليل 12 مقال لتحديد الآثار الجانبية الموضعية و المعمة للقاح فايزر، 7 للقاح أسترازينيكا، 6 للقاح موديرنا، 5 للقاح جانسن و 4 للقاح سينوفارم. و استخدم 17 مقال لتقييم الآثار الجانبية المتعلقة بالأدوية المستخدمة في علاج عدوى SARS-COV-2.

غالبية الآثار الجانبية خفيفة إلى معتدلة، الألم في موقع الحقن هو رد الفعل السلبي الموضعي الأكثر شيوعًا. بالنسبة للآثار المعمة فإن الآثار الرئيسية هي الصداع والحمى والتعب و آلام العضلات و المفاصل و اضطرابات الجهاز الهضمي.

تم تحديد آثار جانبية خطيرة نادرة. وتشمل هذه اضطرابات القلب مثل التهاب عضلة القلب والتهاب التامور واضطرابات الإيقاع واضطرابات الأوعية الدموية مثل التخثر وحوادث الأوعية الدموية والانسداد الرئوي والسكتة الدماغية. كما تم تسجيل ردود فعل تحسسية و حالات صدمة الحساسية و وذمة Quincke.

يؤدي استخدام هيدروكسي كلوروكين وأزيثروميسين في علاج عدوى COVID-19 إلى تعريض الأشخاص لآثار جانبية قلبية تهدد الحياة. يتعلق الأمر بالسكتات القلبية ، عدم انتظام ضربات القلب ، تسرع القلب البطيني الشديد والإغماء.

الخلاصة: تظهر الدراسات أن اللقاحات المسوقة آمنة وفعالة ضد عدوى السارس CoV-2. هناك حاجة إلى مزيد من البحث للتحقيق في سلامة اللقاحات على المدى الطويل.



Bibliographie

- [1] Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/>
- [2] COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- [3] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* mai 2020;109:102433.
- [4] Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Kirley PD, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juin 2021;72(11):e695-703.
- [5] Bruinen de Bruin Y, Lequarre AS, McCourt J, Clevestig P, Pigazzani F, Zare Jeddi M, et al. Initial impacts of global risk mitigation measures taken during the combatting of the COVID-19 pandemic. *Saf Sci.* août 2020;128:104773.
- [6] L'OMS valide pour la première fois un vaccin anti-COVID-19 au titre de la procédure pour les situations d'urgence et souligne que l'accès doit être équitable au niveau mondial [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
- [7] Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathog Basel Switz.* 4 mars 2020;9(3):E186.
- [8] Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis - ScienceDirect [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300827?via%3Dihub>

- [9] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* mars 2019;17(3):181-92.
- [10] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* mars 2019;17(3):181-92.
- [11] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
- [12] Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* déc 2004;10(12 Suppl):S88-97.
- [13] Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 9(4):E1225.
- [14] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 13 mars 2020;367(6483):1260-3.
- [15] Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study - The Lancet [Internet]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
- [16] Peiró C, Moncada S. Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARS-CoV-2 Infection? *Circulation.* 26 mai 2020;141(21):1665-6.
- [17] de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;419:1-42.
- [18] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne.* juin 2020;41(6):375-89.
- [19] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* août 2016;14(8):523-34.

- [20] Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chin Med J (Engl). 5 mai 2020;133(9):1087-95.
- [21] Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen HL, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. Lancet Microbe. mai 2020;1(1):e10.
- [22] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
- [23] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
- [24] Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med. 24 avr 2020;9(4):E1225.
- [25] Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [26] Jogalekar MP, Veerabathini A, Gangadaran P. SARS-CoV-2 variants: A double-edged sword? Exp Biol Med Maywood NJ. août 2021;246(15):1721-6.
- [27] Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
- [28] SARS-CoV-2 RNA detection in tears and conjunctival secretions of COVID-19 patients with conjunctivitis - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504746/>

- [29] Huang R, Zhao H, Wang J, Yan X, Shao H, Wu C. A family cluster of COVID-19 involving an asymptomatic case with persistently positive SARS-CoV-2 in anal swabs. *Travel Med Infect Dis.* 2020;38:101745.
- [30] Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn | Neonatology | JAMA | JAMA Network [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763853>
- [31] Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Chudasama D, et al. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 1 janv 2022;12. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00238-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00238-6/fulltext)
- [32] Revue rapide de la littérature et données épidémiologiques provinciales de la COVID-19 parmi les jeunes âgés de moins de 18 ans [Internet]. INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3007-enfants-risques-infections-transmission-covid19>
- [33] Dhand R, Li J. Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2020;202(5):651-9.
- [34] Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 1 sept 2020;180(9):1156-63.
- [35] COVID-19 : Facteurs de risque d'exposition des contacts à considérer lors des enquêtes épidémiologiques [Internet]. INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3116-covid-19-facteurs-de-risque-d-exposition-contacts-considerer-enquetes-epidemiologiques>
- [36] Accueil [Internet]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Pages/Accueil.aspx>

- [37] Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* sept 2020;39(9):1629-35.
- [38] Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.* juill 2020;26(7):1037-40.
- [39] Larsen JR, Martin MR, Martin JD, Kuhn P, Hicks JB. Modeling the Onset of Symptoms of COVID-19. *Front Public Health [Internet].* 2020;8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00473>
- [40] Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc JCMA.* 1 janv 2021;84(1):3-8.
- [41] Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* juill 2020;16(7):e9610.
- [42] Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China | Critical Care Medicine | JAMA Cardiology | JAMA Network [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
- [43] Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol.* 6 févr 2015;4(1):74-82.
- [44] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* 2 mai 2020;395(10234):1417-8.
- [45] Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Comment on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients”. *J Med Virol.* 2020;92(7):703-4.

- [46] Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 22 sept 2020;17(9):e1003346.
- [47] Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* févr 2021;76(2):428-55.
- [48] ANSM . Homme plus a risque que les femmes.
- [49] Mughal MS, Kaur IP, Jaffery AR, Dalmacion DL, Wang C, Koyoda S, et al. COVID-19 patients in a tertiary US hospital: Assessment of clinical course and predictors of the disease severity. *Respir Med.* oct 2020;172:106130.
- [50] Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32331343/>
- [51] Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care.* juill 2020;43(7):1392-8.
- [52] Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 71(15):896-7.
- [53] Bouhanick B, Cracowski JL, Faillie JL. Diabète et COVID-19. *Thérapies* [Internet]. 23 avr 2020 [cité 28 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595720300688>
- [54] Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oct 2020;8(10):823-33.

- [55] Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
- [56] Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 26 juin 2020;69(25):769-75.
- [57] Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. déc 2021;35:20587384211048024.
- [58] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2020;39(5):405-7.
- [59] O Murchu E, Byrne P, Walsh KA, Carty PG, Connolly M, De Gascun C, et al. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. *Rev Med Virol*. 2021;31(2):e2162.
- [60] Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*. 24 févr 2006;124(4):767-82.
- [61] Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2010;125(2 Suppl 2):S53-72.
- [62] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 16 juin 2020;52(6):910-41.
- [63] Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. août 2020;584(7821):457-62.

- [64] Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. août 2020;584(7821):457-62.
- [65] Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 9 févr 2021;34(6):108728.
- [66] Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 1 oct 2020;183(1):158-168.e14.
- [67] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. mai 2020;581(7809):465-9.
- [68] Combadière B. Immunité adaptative contre le virus SARS-CoV-2. *médecine/sciences*. 1 oct 2020;36(10):908-13.
- [69] Immunité collective, confinement et COVID-19.
- [70] Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. août 2020;296(2):E41-5.
- [71] Détection du virus responsable de la COVID-19 à l'aide de la RT-PCR en temps réel [Internet]. IAEA; 2020 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/detection-du-virus-responsable-de-la-covid-19-a-laide-de-la-rt-pcr-en-temps-reel>
- [72] Plebani M, Parčina M, Bechri I, Zehender G, Terkeš V, Abdel Hafith B, et al. Performance of the COVID19SEROspeed IgM/IgG Rapid Test, an Immunochromatographic Assay for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection: a Multicenter European Study. *J Clin Microbiol*. 21 janv 2021;59(2):e02240-20.

- [73] Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* juin 2020;55(6):327-31.
- [74] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology.* août 2020;296(2):E15-25.
- [75] Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 17 sept 2020;11(1):4704.
- [76] Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China | Critical Care Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
- [77] Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
- [78] Traore B, Bakana GT, Nani S, Hassoune S. COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE. *Rev Marocaine Santé Publique* [Internet]. 4 juin 2020;7(10). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/RMSP/article/view/21166>
- [79] LOPINAVIR/RITONAVIR MYLAN [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lopinavir-ritonavir-mylan-75573.html>
- [80] de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 mars 2020;117(12):6771-6.

- [81] Ml A, El A, Ac S, Rl G, Tp S, X L, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* [Internet]. 3 juin 2018;9(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511076/>
- [82] Anti-viral drug effective in treating coronavirus, Chinese trials find [Internet]. The Independent. 2020. Disponible sur: <https://www.independent.co.uk/news/world/asia/coronavirus-treatment-anti-viral-drug-favipiravir-avigan-wuhan-china-a9408066.html>
- [83] Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. févr 2013;23(2):300-2.
- [84] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. mars 2020;30(3):269-71.
- [85] NIVAQUINE [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/nivaquine-6674.html>
- [86] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. juill 2010;23(3):590-615.
- [87] Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2012;68(5):479-503.
- [88] AZITHROMYCINE TEVA [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/azithromycine-teva-30508.html>
- [89] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.

- [90] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 1 juill 2020;180(7):934-43.
- [91] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0182896.htm>
- [92] LOVENOX [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lovenox-5693.html>
- [93] L'oxygénation pulmonaire au temps de la COVID19 [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25898-l-oxygenation-pulmonaire-au-temps-de-la-covid-19.html>
- [94] Activités [Internet]. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Pages/activites.aspx?activiteID=336>
- [95] Cleaning and Disinfecting Your Home | CDC [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/disinfecting-your-home.html>
- [96] Kelso JK, Milne GJ, Kelly H. Simulation suggests that rapid activation of social distancing can arrest epidemic development due to a novel strain of influenza. BMC Public Health. 29 avr 2009;9:117.
- [97] Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- [98] U. Vaccin atténué, inactivé, sous-unitaire, à vecteur ou à ARN, quelles différences ? [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lascienceestla-offre-numerique/coronavirus-ce-que-sait-la-science/u-vaccin-attenuue-inactive-sous-unitaire-a-vecteur-ou-a-arn-quelles-differences/>

- [99] Covid-19 : un vaccin à ADN [Internet]. Institut Pasteur. 2020. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sars-cov-2-covid-19-institut-pasteur/projets-recherche/covid-19-vaccin-adn>
- [100] COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- [101] Coronavirus : nombre d'infections par pays dans le monde 2022 [Internet]. Statista. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/1091585/morts-infections-coronavirus-monde/>
- [102] Coronavirus : nombre de morts par pays dans le monde 2022 [Internet]. Statista. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/1101324/morts-coronavirus-monde/>
- [103] بالمغرب كورونا لفيروس الرسمية البوابة [Internet]. Disponible sur: <http://www.covidmaroc.ma/Pages/SituationCovidAR.aspx>
- [104] Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data [Internet]. 5 mars 2020; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- [105] World Health Organization. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2004. Report No.: WHO/EDM/2004.8. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68861>
- [106] La pharmacovigilance, surveillance des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
- [107] L'énigme de la thalidomide enfin résolue [Internet]. Disponible sur: <https://www.larecherche.fr/lénigme-de-la-thalidomide-enfin-résolue>
- [108] Pharmacovigilance - CAPM Plateforme [Internet]. Disponible sur: <https://www.capm-sante.ma/pv-pharmacovigilance>

- [109] Pharmacie.ma : tout savoir sur le médicament et la pharmacie [Internet]. Disponible sur: https://pharmacie.ma/page/46/texte_de_lois_-_pharmacie
- [110] Centre UM. Communicating benefits and risks of medicines [Internet]. Disponible sur: <https://who-umc.org/pharmacovigilance-communications/>
- [111] Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. JAMA. 28 sept 2021;326(12):1210-2.
- [112] Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol. juill 2021;70(3):313-8.
- [113] Almughais ES, Alharbi AH, Aldarwish HA, Alshammari AF, Alsuhaymi RS, Almuaili JA, et al. Side-effects of COVID-19 vaccines among the Saudi population: A cross-sectional study. Saudi Med J. avr 2022;43(4):386-93.
- [114] Kadali RAK, Janagama R, Peruru S, Malayala SV. Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. mai 2021;106:376-81.
- [115] Al Khames Aga QA, Alkhaffaf WH, Hatem TH, Nassir KF, Batineh Y, Dahham AT, et al. Safety of COVID-19 vaccines. J Med Virol. déc 2021;93(12):6588-94.
- [116] Omeish H, Najadat A, Al-Azzam S, Tarabin N, Abu Hameed A, Al-Gallab N, et al. Reported COVID-19 vaccines side effects among Jordanian population: a cross sectional study. Hum Vaccines Immunother. 31 déc 2022;18(1):1981086.
- [117] Wu XX, Yao JJ, Qian J, Huang QF, Deng T, Xu SQ, et al. Incidence of adverse reactions to COVID-19 vaccination: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Acute Dis. 1 janv 2022;11(1):1.
- [118] Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from Vigibase. Eur Respir J. juill 2021;58(1):2100956.

- [119] García-Grimshaw M, Ceballos-Liceaga SE, Hernández-Vanegas LE, Núñez I, Hernández-Valdivia N, Carrillo-García DA, et al. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: A nationwide descriptive study. *Clin Immunol*. 1 août 2021;229:108786.
- [120] Lee YW, Lim SY, Lee JH, Lim JS, Kim M, Kwon S, et al. Adverse Reactions of the Second Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Healthcare Workers in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 6 mai 2021;36(21). Disponible sur: <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e153>
- [121] Kim SH, Wi YM, Yun SY, Ryu JS, Shin JM, Lee EH, et al. Adverse Events in Healthcare Workers after the First Dose of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination: a Single Center Experience. *J Korean Med Sci* [Internet]. 1 avr 2021;36(14). Disponible sur: <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e107>
- [122] Terentes-Printzios D, Gardikioti V, Solomou E, Emmanouil E, Gourgouli I, Xydis P, et al. The effect of an mRNA vaccine against COVID-19 on endothelial function and arterial stiffness. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. mai 2022;45(5):846-55.
- [123] Al Bahrani S, Albarrak A, Alghamdi OA, Alghamdi MA, Hakami FH, Al Abaadi AK, et al. Safety and Reactogenicity of the ChAdOx1 (AZD1222) COVID-19 Vaccine in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. sept 2021;110:359-62.
- [124] Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 5 mai 2021;373:n1114.
- [125] Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 3 juin 2021;384(22):2124-30.

- [126] Singh A, Khillan R, Mishra Y, Khurana S. The safety profile of COVID-19 vaccinations in the United States. *Am J Infect Control*. janv 2022;50(1):15-9.
- [127] Kadali RAK, Janagama R, Peruru S, Gajula V, Madathala RR, Chennaiahgari N, et al. Non-life-threatening adverse effects with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: A randomized, cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. *J Med Virol*. juill 2021;93(7):4420-9.
- [128] Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, Cocohoba JM, Lin F, Olgin JE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open*. 1 déc 2021;4(12):e2140364.
- [129] Shay DK. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine — United States, March–April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021;70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e2.htm>
- [130] See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 22 juin 2021;325(24):2448-56.
- [131] Thant HL, Morgan R, Paese MM, Persaud T, Diaz J, Hurtado L. Guillain-Barré Syndrome After Ad26.COV2.S Vaccination. *Am J Case Rep*. 14 févr 2022;23:e935275.
- [132] Elgendy MO, El-Gendy AO, Alzarea AI, Mahmoud S, Alqahtani SS, Fahmy AM, et al. SARS-CoV-2 Post Vaccinated Adverse Effects and Efficacy in the Egyptian Population. *Vaccines*. 24 déc 2021;10(1):18.
- [133] Feng Y, Chen J, Yao T, Chang Y, Li X, Xing R, et al. Safety and immunogenicity of inactivated SARS-CoV-2 vaccine in high-risk occupational population: a randomized, parallel, controlled clinical trial. *Infect Dis Poverty*. 22 déc 2021;10(1):138.

- [134] Ariamanesh M, Porouhan P, PeyroShabany B, Fazilat-Panah D, Dehghani M, Nabavifard M, et al. Immunogenicity and Safety of the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (BBIBP-CorV) in Patients with Malignancy. *Cancer Invest.* 2 janv 2022;40(1):26-34.
- [135] Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 14 mai 2020;369:m1849.
- [136] Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 23 juin 2020;323(24):2493-502.
- [137] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 1 sept 2020;5(9):1036-41.
- [138] Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J Am Heart Assoc.* 16 juin 2020;9(12):e017144.
- [139] Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* juin 2020;13(6):e008662.
- [140] Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol.* 1 sept 2020;5(9):1067-9.

- [141] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 24 avr 2020;3(4):e208857.
- [142] Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*; 2020. p. 2020.07.15.20151852.
- [143] Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 14 mai 2020;369:m1844.
- [144] An MH, Kim MS, Park YK, Kim BO, Kang SH, Kim WJ, et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine and Antibiotics for mild to moderate COVID-19: a retrospective cohort study from South Korea. *medRxiv*; 2020. p. 2020.07.04.20146548.
- [145] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):517-25.
- [146] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 20 oct 2020;173(8):623-31.
- [147] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 6 déc 2021;73(11):e4073-81.
- [148] Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 19 nov 2020;383(21):2041-52.

- [149] Lofgren SM, Nicol MR, Bangdiwala AS, Pastick KA, Okafor EC, Skipper CP, et al. Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19. MedRxiv Prepr Serv Health Sci. 21 sept 2020;2020.07.16.20155531.
- [150] Résultats de votre recherche - ANSM [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/resultats-de-recherche?global_search%5Btext%5D=effets%20indesirables%20vaccins&global_search%5BsafetyNewsSearch%5D=1
- [151] Canada A de la santé publique du. Sécurité des vaccins contre la COVID-19 : Rapport bimensuel sur les effets secondaires suivant l'immunisation - Canada.ca [Internet]. aem. 2021. Disponible sur: <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/>
- [152] Machloukh A. Covid-19 : Premières révélations sur les effets secondaires des vaccins au Maroc [Internet]. L'Opinion Maroc - Actualité et Infos au Maroc et dans le monde. Disponible sur: https://www.lopinion.ma/Covid-19-Premieres-revelations-sur-les-effets-secondaires-des-vaccins-au-Maroc_a20338.html
- [153] Actualité - L'ANSM publie un rapport qui confirme la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans - ANSM [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-qui-confirme-la-securite-des-vaccins-obligatoires-pour-les-enfants-de-moins-de-2-ans>
- [154] EPI-PHARE évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti-covid chez les adultes de moins de 75 ans en France
- [155] COVID-19 _ mise au point - Médecine d'urgence - Urgences médicales <https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point.html>
- [156] COVID-19 _ infection par le virus SARS-CoV-2 _ Louvain Médical <https://www.louvainmedical.be/fr/article/covid-19-infection-par-le-virus-sars-cov-2>



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 humaine.*
- 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
أقسم بالله العظيم



- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- 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 بالتزاماتي.

و الله على ما أقول شهيد





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 90

سنة : 2022

اليقظة الدوائية و COVID-19: تقييم الوضع والتقوعات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة حنان الحريف

المزودة في 07 أكتوبر 1997 بمكناس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : اليقظة الدوائية؛ COVID-19؛ اللقاحات؛ العلاج؛ المراجعة المنهجية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الحميد ازرار

أستاذ في علم المناعة

مشرف

السيد العربي بوعايطي

أستاذ في الطب الوقائي، الصحة العامة والنظافة

عضو

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

عضو

السيد محمد رضا تكجديد

أستاذ في علم الفيروسات

عضو

السيد احمد ركاد

أستاذ في الكيمياء الحيوية والسريية