

Sommaire

Liste des Figures et Tableaux :	4
Introduction :.....	6
I. La vaccination et le SARS-cov2.....	8
A. L'histoire de la vaccination.....	8
1. Les origines de cette thérapeutique.....	8
2. L'essor de la vaccination avec le cas de la variole.....	8
3. Le lien entre pathologie et micro-organisme.....	9
B. Les rappels immunologiques.....	10
1. La reconnaissance du soi et du non-soi.....	10
2. L'immunité innée.....	11
a) Les capacités naturelles de l'organisme.	11
(1) La réponse inflammatoire.	12
(2) Les macrophages.	13
(3) Les polynucléaires.....	15
(4) Le lymphocyte natural killer (NK).	15
3. Le lien entre les deux moyens de défense.	16
4. L'immunité adaptative.	18
a) Les lymphocytes B.....	18
b) Les lymphocytes T.....	20
5. Les immunoglobulines (Ig).....	22
a) Les IgM.....	22
b) Les IgG.....	23
c) Les IgA.....	23
d) Les IgE.....	23
C. Les principes de la vaccination.....	25
1. La production d'anticorps neutralisants.....	25
2. Les différents types de vaccins.....	27
a) Les vaccins vivants atténués.	27
b) Les vaccins inactivés.....	28
c) Les vaccins purifiés.....	28
3. Les modalités de prises.....	29
a) L'administration du vaccin.....	29
b) L'ajout d'adjuvants.....	29

c) Les effets indésirables.....	31
d) Les objectifs aux niveaux individuel et collectif.....	32
II. La présentation générale aux coronavirus.	35
A. Les Coronavirus.	35
B. L'apparition du SARS-CoV-2.	36
1. La structure du virus.....	38
2. Le rôle de la protéine de pointe dans la physiopathologie des CoV.....	39
3. Les variants.....	41
C. Clinique et symptomatologie.	43
1. Le diagnostic biologique.....	43
2. Les signes cliniques généraux.....	44
3. Le cas des personnes âgées.....	46
4. L'atteinte respiratoire.....	47
a) L'entrée du virus via le système rénine angiotensine.	47
b) Le cas général.....	50
c) Le cas du SDRA.....	50
5. L'atteinte neurologique	51
a) Le NEUROCOVID.....	51
b) L'impact psychologique	52
6. L'atteinte cutanée.....	53
7. Le COVID long.	53
D. Les traitements.....	55
1. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	55
2. La corticothérapie.....	55
3. Le traitement symptomatique.....	57
4. Les molécules à l'étude contre le virus.	58
a) L'étude de différentes molécules curatives.....	58
b) Le cas du molnupiravir.....	60
c) La thérapie dans la nature.	61
d) Les thérapies autorisées en France.	62
E. Les vaccins contre la COVID (Europe et EMA).....	62
1. Généralités.....	62
2. Le cas de la contre-indication.....	64
a) Les raisons	64
3. La femme enceinte	65

4. L'utilisation de vaccins à vecteurs viraux	67
a) Le vaccin du laboratoire AstraZeneca Oxford	68
b) Le vaccin du laboratoire Janssen, Johnson & Johnson (J&J).....	69
5. L'utilisation de vaccins à acides nucléiques	70
a) Le mécanisme d'action de vaccins à ARN	70
b) Le vaccin du laboratoire Moderna mRNA-1273 et le vaccin du laboratoire Pfizer BNT 162b2	71
6. Les effets indésirables constatés.....	72
III. Le centre de vaccination temporaire ou vaccinodrome	75
A. La mise en place d'un centre de vaccination temporaire (CVT).	75
1. Les origines de la mise en place du vaccinodrome	75
2. L'organisation de la structure.....	76
3. La démarche qualité	80
4. La responsabilité envers le patient.....	81
5. L'anticipation du risque d'anaphylaxie.....	83
6. Les personnes ciblées par la vaccination.....	85
B. La préparation du vaccin du laboratoire Pfizer.....	86
1. La préparation des doses.....	87
2. Le déroulé de l'injection.....	88
3. L'existence de doses surnuméraires	90
C. Des évolutions quotidiennes au sein des autres vaccinodromes.	91
1. Le changement des recommandations.	91
2. La préparation des doses du laboratoire Moderna.....	92
D. Retour de terrain et point de vue d'une institution de santé, l'ARS.	93
Conclusion :	96
Annexes	106
VU, LE PRESIDENT DU JURY	113

Liste des abréviations :

Ac : Anticorps

ACE 2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AEG : Altération de l'Etat Général

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARA II : Antagoniste des Récepteurs à l'ATII

ARNm : AcideRiboNucléique messager

ASA : Acide AcétylSalicylique

AT II : AngioTensine II

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVC : Accident vasculaire Cérébral

CI : Contre-Indication

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

COVID-19 : Coronavirus disease-19

CoV : Coronavirus

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPS : Carte de Professionnel de Santé

CRP : Protéine C-Réactive

CSP : Code de la Santé Publique

CVT : Centre de Vaccination Temporaire

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DGS : Direction Générale de la Santé

ECG : Electrocardiogramme

EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI : Effet indésirable

EMA : Agence Européenne du Médicament

Fc : Fragment Cristallisable

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA. : Human Leukocyte Antigen

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

Ig : Immunoglobulines

IL : InterLeukine

IM : IntraMusculaire

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTh1-2 : Lymphocyte T auxiliaire 1 ou 2 Helper

MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses

MAMPs : Microbe Associated Molecular Patterns

MERS-CoV : CoronaVirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

MO : Moelle Osseuse

NK : Natural Killer

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Open Reading Frame

PEG : PolyEthylène-Glycols

PIMS : Syndrome Inflammatoire Multi Systémique Pédiatrique

PRRs : Pathogen Recognition Receptor

RBD : Receptor Binding Domain, ou domaine de liaison au récepteur

ROR : Rougeole-Oreillon-Rubéole

RT-PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne par Transcription Inverse

SA : Semaine d'Aménorrhée

SARS-CoV ou SRAS-CoV : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère au CoronaVirus

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SEP : Sclérose En Plaques

SRAA : le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

TM : TransMembranaire

TNF : facteur de nécrose tumorale

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

USLD : Unités de Soins Longue Durée

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des Figures et Tableaux :

Figure n°1 : Le mécanisme de l'inflammation.

Figure n°2 : L'activité d'un phagocyte : le macrophage.

Figure n°3 : La coopération cellulaire entre les deux moyens de défense immunitaire.

Figure n°4 : Le rôle de la voie de signalisation du CD40/CD40L.

Figure n°5 : La voie de la différenciation des lymphocytes B.

Figure n°6 : Illustration de la fonction des antigènes de leucocytes humains HLA.

Figure n°7 : Tableau synthétique des défenses innées et acquises.

Figure n°8 : Les isotypes des anticorps dans le processus de l'immunité.

Figure n°9 : La vaccination et la cinétique de l'immunité.

Figure n°10 : Tableau comparatif des vaccins traditionnels sur le marché.

Figure n°11 : La réponse du corps face au vaccin avec et sans adjuvant.

Figure n°12 : Calendrier vaccinal de l'année 2021 en France.

Figure n°13 : La représentation schématique du virus (A) et son organisation génomique (B).

Figure n°14 : Le rôle des sous unités de la protéine de pointe du CoV avec les cellules cibles.

Figure n°15 : L'interaction du SARS-CoV2 avec la cellule hôte humaine.

Figure n°16 : Graphique illustrant la montée croissante des variants D614 et G614.

Figure n°17 : Tableau synthétique des principaux symptômes imputables au covid chez les personnes âgées.

Figure n°18 : L'entrée du CoV via le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA).

Figure n°19 : Les structures moléculaires des principaux candidats-médicaments contre la COVID-19.

Figure n°20 : Illustration de *Withania somnifera* ou ginseng indien.

Figure n°21 : Synthèse des vaccins candidats et des vaccins en essais clinique le 12 Novembre 2020, OMS.

Figure n°22 : Le mécanisme d'action des vaccins à vecteurs viraux non réplicatifs.

Figure n°23 : Tableau synthétique des EI liés aux vaccins anti covid-19 répertoriés par le service de pharmacovigilance du CHU de Caen.

Figure n°24 : Le plan d'évacuation du pôle de santé de la Ferté en Ouche.

Figure n°25 : Organisation d'un vaccinodrome selon le ministère de la santé.

Figure n°26 : L'aide à la décision concernant l'acte de vaccination.

Figure n°27 : La réaction face à l'anaphylaxie selon la Société Française de Médecine d'Urgence.

Figure n°28 : Le public concerné par la vaccination contre le COVID en Avril 2021.

Figure n°29 : Le site d'injection adapté au vaccin anti-covid : le muscle deltoïde.

Figure n°30 : Résumé des principaux vaccins disponibles en France.

Figure n°31 : Les membres de la cellule COVID-19 au sein de l'ARS Normandie.

Introduction :

Le premier cas de COVID répertorié en France date du 24 janvier 2020. La découverte de la maladie sur le marché du Wuhan a révolutionné notre quotidien. Ce nouveau fléau peut s'apparenter à une guerre virale totale.

L'approche scientifique a considérablement évolué en un temps record. Le virus était au début connu chez l'animal. Le développement de plans blancs, de nombreux protocoles curatifs et l'élaboration de vaccins ont su contenir la progression permanente de cette pathologie infectieuse. Le monde d'hier demandait des décennies entre la découverte d'une molécule et la mise sur le marché de cette dernière sous forme de médicament.

La société est métamorphosée. Depuis les épisodes de confinement les individus ont modifié leurs habitudes. Moins de sorties dans les lieux culturels et plus de temps au domicile via des systèmes de livraison. Les gouvernements imposent plus ou moins la pratique du télétravail ainsi qu'un accès restreint à de nombreux lieux via la mise en place de pass sanitaire/vaccinal.

L'impact psychologique est à prendre en compte avec les sensibilités de chacun. Chaque individu ne se comporte pas de la même manière face aux pressions médiatiques et celles rencontrées sur le lieu de travail. Les écoles et les crèches sont des pierres angulaires. Ces lieux sont des centres d'apprentissage pour les futures générations et pourtant ils subissent de plein fouet les contraintes liées au contexte de la pandémie.

La gestion de la crise a été difficile en officine. Il a fallu faire face aux pénuries de masques, de gel hydro alcoolique et de médicaments, notamment en limitant le nombre de boîte de paracétamol par patient. Actuellement ce sont les autotests qui se font rare.

Puis le premier vaccin du laboratoire AstraZeneca est sorti en officine tandis que des vaccinodromes sont mis en place par les ARS. La première personne à être vaccinée en France fut Mauricette le 27 décembre 2020.

L'élaboration d'un vaccinodrome a été mis en place au mois de mars 2021 dans notre petite commune avec les médecins, les autorités compétentes et la municipalité.

Pour développer et analyser de manière pertinente notre sujet il faut débuter par des rappels immunologiques. Dans cette première partie il sera abordé les origines et les principes de la vaccination. La thérapie de la vaccination prend ses sources dans l'étude du système immunitaire de l'homme.

Après avoir étudié le cadre du sujet qui s'articule autour de l'immunologie, une présentation globale aux coronavirus sera abordée. Cette partie examinera les origines, la clinique et les moyens déployés pour lutter contre cette infection.

La dernière partie concerne l'élaboration d'un vaccinodrome. Son développement s'articule autour d'un retour de terrain. Différentes étapes sont décrites, de sa conception à aujourd'hui. Cette structure a été mise en place dans des conditions exceptionnelles. La notion du temps prend donc une place importante à l'heure où les protocoles changent très rapidement.

I. La vaccination et le SARS-cov2.

A. L'histoire de la vaccination.

1. Les origines de cette thérapeutique.

Depuis des millénaires, l'homme s'est inspiré de ses observations. En 430 avant Jésus Christ, Thucydide a développé ses constatations sur des personnes devenues résistantes à la peste dans le livre *Histoire de la Guerre de Péloponnèse*. Cette réflexion va donc inciter l'Homme à copier la nature en provoquant la maladie chez une personne saine.

Des écrits stipulent que des tissus de vaches infectées par la variole ont été utilisés en Egypte, d'où l'origine du terme vaccination suggéré par Richard Dunning, puis repris par Pasteur en la mémoire de Jenner, et issu du mot *vacca* en latin signifiant vache.

La Chine aurait développé diverses techniques, entre le VIème et les XVIIème siècles, qui ont été ensuite reprises à travers le monde. Le principe général repose sur le contact avec une forme bénigne en prévention de la forme grave. (1) (2)

La variole est la première maladie virale à être éradiquée dans le monde à la suite de la campagne de vaccination massive proposée par l'OMS dans les années 70. La poliomyélite sera certainement la prochaine sur la liste. On estime que plus de 2 millions de décès annuel ont été évités grâce aux vaccins. (3)

2. L'essor de la vaccination avec le cas de la variole.

La véritable évolution de cette thérapeutique a eu lieu en 1796, passant de la technique de variolisation par injection de la variole humaine chez une personne saine à la vaccination. Un médecin anglais, Edward Jenner, publia ses observations sur un procédé d'immunisation efficace. Il préleva de la vaccine, ou variole de la vache, sur un site infecté d'une personne pour l'administrer à James Phipps.

Il décrit une corrélation entre les individus résistants à la variole humaine et les personnes en contact d'un pathogène bénin pour l'homme : la variole de la vache. (2)

Le concept de vaccin préventif par un pathogène différent est né. La technique n'engendre pas une plus grande résistance mais elle sera moins dangereuse pour les individus, ce qui traduit une amélioration du bénéfice/risque.

Dans la foulée le médecin français, Auzias-Turenne, fut à l'origine en 1850, du principe d'inoculation de sérosités de chancre mou dans la prévention d'une maladie bactérienne qui est la syphilis. (1)

3. Le lien entre pathologie et micro-organisme.

Il faut attendre les XVIIème siècles et l'invention du microscope d'Antonie van Leeuwenhoek pour introduire la notion de causalité entre micro-organismes désormais visibles et pathologies infectieuses soutenue par Robert Koch. Le chirurgien français Emmanuel Sédillot développe le terme microbe par ses observations.

L'action vaccinale est née à la suite des travaux élaborés par Louis Pasteur, Emile Duclaux et son élève Emile Roux. Pasteur est chimiste de formation. Ses premiers travaux sont portés sur l'étude des processus de fermentation puis sur l'étude des maladies humaines. La première tentative a été faite contre une bactérie à l'origine de la maladie du charbon le 5 mai 1881 sur un troupeau de moutons. Ces travaux font suites à ceux de Casimir Davaine sur l'identification du pathogène datant de 1850.

Il développe le concept d'atténuation de pathogène et précise que la technique utilisée doit être spécifique à chaque microbe pour que le principe fonctionne de manière sécurisée vis-à-vis du patient. (1) (2)

Le cas de la rage suite à une morsure de chien contaminé sera le point de départ de cette nouvelle thérapie. La mise au point s'est déroulée en plusieurs étapes :

- La notion de vaccination thérapeutique naît du vétérinaire Pierre-Victor Galtier
- Premier essai concluant par Pasteur sur un patient sain nommé Girard dans l'hôpital de Necker

- Deuxième essai sur une patiente nommée Julie Poughon avec la maladie déclarée. Le décès de la patiente incite Pasteur à être critique sur l'efficacité vaccinale en fonction du stade de la maladie.
- Troisième et quatrième essais sur les enfants Jean-Baptiste Jupille et Joseph Meister en phase d'incubation. Ils sont vaccinés et sauvés le 6 juillet 1885.(2)

Ces derniers essais sont mondialement connus via la communication faite par l'Académie des Sciences de l'époque. Ces injections sont bénéfiques sans être à visée prophylactique de par la cinétique d'évolution lente du virus au sein du système nerveux.

L'institut Pasteur est fut fondé en 1888, il promeut la recherche et la formation dans la spécialité de l'infectiologie. Emile Roux est également le fondateur de l'Hôpital Pasteur expert dans ces maladies.

Au fur et à mesure des années d'autres vaccins voient le jour avec les mêmes procédés de fabrication reposant sur :

- une inactivation du pathogène par agents chimiques
- une atténuation via des milieux de cultures .(3)

B. Les rappels immunologiques.

1. La reconnaissance du soi et du non-soi.

L'immunité est un mécanisme complexe qui est constitué de plusieurs acteurs cellulaires issus de différents organes. L'objectif principal est de reconnaître les corps étrangers par la présence d'une molécule qui est considérée comme pathogène : l'antigène (Ag). Différents mécanismes seront ainsi sollicités. Il faut néanmoins que ce système respecte le principe de la reconnaissance du soi.

L'immunologie doit être sélective afin de tolérer son propre hôte. Le soi doit être reconnu et épargné pour éviter une autodestruction. En revanche, le corps infectieux ou le soi altéré doit être reconnu et éliminé.

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un système de reconnaissance du soi présent chez la majeure partie des vertébrés. Ce dernier intervient au niveau des cellules infectées ou atteintes de néoplasies, ce qui permet au système immunitaire d'identifier ces cellules défaillantes.(4)

2. L'immunité innée.

a) Les capacités naturelles de l'organisme.

L'immunité naturelle innée est déjà constituée en nous. Elle est efficace mais non spécifique. Elle s'applique donc de la même manière quelque soit le corps étranger nouveau, elle ne résulte donc d'aucune mémoire cellulaire antérieure.

La réponse dite précoce, jusqu'à 4 heures après l'infection, ainsi que la réponse intermédiaire qui dure jusqu'à 96 heures, est médiée par cette réponse naturellement présente en nous. (4) Les défenses innées peuvent se faire physiquement en limitant les portes d'entrées des pathogènes au niveau des tissus cutanés ou des muqueuses via :

- Le système respiratoire doté de cils et du réflexe de la toux.
- Du système digestif avec les sécrétions.
- Du système urinaire avec ses sécrétions.

Ces mêmes barrières peuvent aussi avoir un impact chimique via :

- L'acidité de la peau par la sueur
- L'acidité et la présence d'enzymes dans différentes glandes.

Les enzymes sont des molécules retrouvées dans de nombreuses zones de l'organisme via une dissémination sanguine. Elles participent à la neutralisation des agents infectieux de l'organisme.

On en retrouve une trentaine intervenant dans le système du complément qui est un mécanisme de l'immunité médiée.(4)

Les interférons sont d'autres molécules capables d'endiguer les infections causées par des virus. Ces messagers permettent la communication entre les cellules par la production de protéines antivirales.

Les interférons sont répartis en 3 groupes : α , β et γ . Ils sont secrétés par des cellules nommées Lymphocyte T (LT), fibroblastes et les globules blancs qui seront développés par la suite.(1)

Les protéines sont des macronutriments qui ont un rôle de structure, de renouvellement tissulaire et intervenant dans de nombreuses cascades physiologiques. (5)

(1) La réponse inflammatoire.

Ce mécanisme inflammatoire est la réponse de l'organisme face à un corps étranger lorsque ce dernier a traversé les barrières naturelles de la défense innée. Elle se manifeste dans un premier temps par 4 signes cliniques locaux : rougeur, chaleur, gonflement et douleur (voir Fig n°1).

L'inflammation se décompose en 3 étapes :

1. Modification des vaisseaux sanguins via le système du complément avec une vasodilatation et une perméabilité des vaisseaux accrue.
2. Des cellules appelées phagocytes sont attirées par un signal c'est le chimiotactisme (voir Fig n°1). Ces phagocytes sont constitués de macrophages et de neutrophiles. Ces derniers libèrent des lysozymes ; ce sont des enzymes capables de couper des parois cellulaires. (Voir fig n°7). (6)
3. Les phagocytes possèdent des pseudopodes sur la membrane capables d'ingérer l'élément infectieux. Une fois internalisé il sera dégradé par des enzymes. (1)

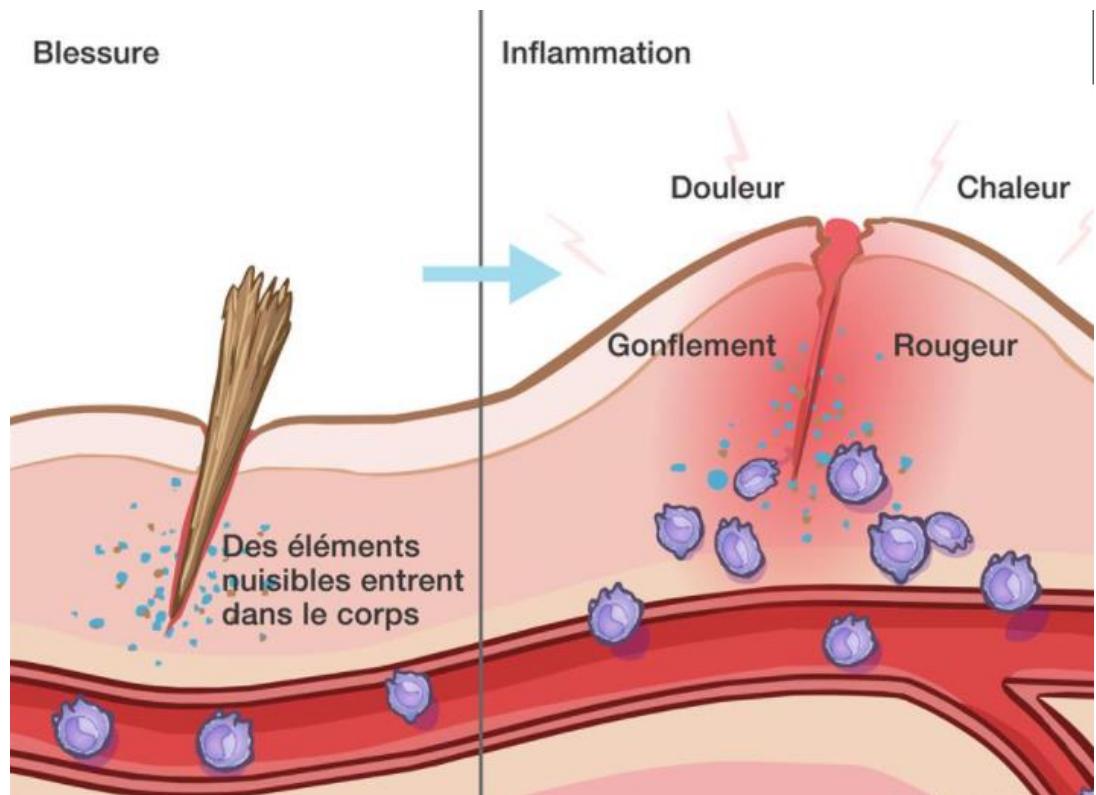


Figure n° 1 : Le mécanisme de l'inflammation(7)

Les phagocytes appartiennent à la grande famille des globules blancs qui comptent également :

- Granulocytes ou polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles.
- Monocytes composés de macrophages
- Lymphocytes (8) (9)

(2) Les macrophages.

Un certain nombre d'éléments figurés du sang interviennent dans l'immunité. C'est le cas des plaquettes et des globules rouges. Ces acteurs sont impliqués dans les réactions inflammatoires et ils joueront un rôle dans l'action du complément et l'acheminement des pathogènes.

Les macrophages proviennent également d'éléments sanguins : les monocytes. Une fois arrivé dans les tissus, ces cellules ne peuvent plus se reproduire et portent le nom de macrophage.

Les macrophages ont différentes fonctions :

- Drainage les substances exogènes, c'est-à-dire du milieu extérieur comme les poussières dans les poumons.
- Elimination des substances endogènes ou internes des cellules apoptotiques, altérées ou sénescentes.
- Action sur le remplacement de la cellule sanguine telle que le mécanisme d'hématopoïèse.
- Détection les foyers inflammatoires.
- Rôle de signal immunitaire via la synthèse des protéines : les cytokines
- Action dans l'immunité innée via l'endocytose de nombreuses bactéries par invagination de la membrane du cytoplasme. (voir fig n°2)

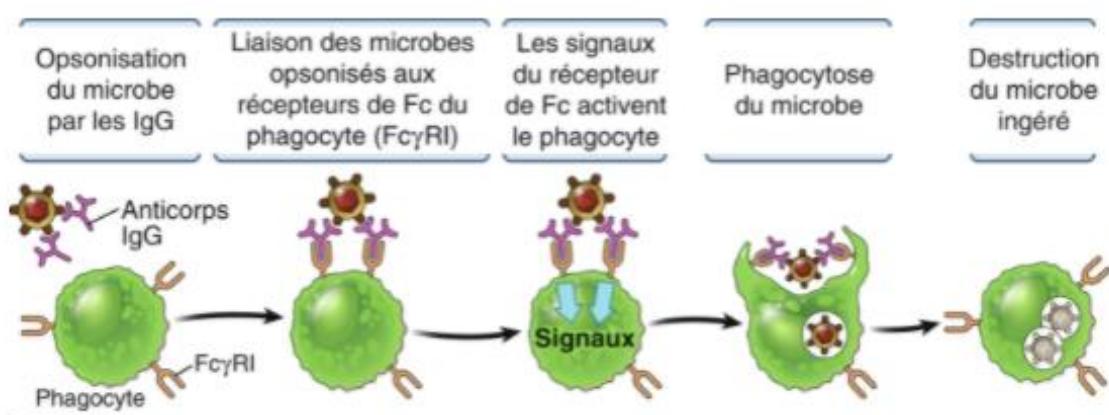


Figure n°2 : L'activité d'un phagocyte : le macrophage. (10)

On distingue deux types d'endocytose. Premièrement la pinocytose est un mécanisme d'action qui va ingérer du liquide de petite taille de manière continue. Deuxièmement la phagocytose qui va par mécanisme d'ingestion capter de plus grosses molécules via l'activation d'un récepteur (voir fig n°2).

Les macrophages servent à induire un message pro-inflammatoire, cytotoxique et à reconnaître différents pathogènes. Ces cellules deviennent bactéricides par modulation de leurs structures internes permettant un mécanisme d'endocytose. Une vésicule est formée et elle fusionnera avec un lysosome présent dans le macrophage. Le lysosome possède des enzymes hydrolytiques permettant la production de radicaux oxygénés à la base du principe de lyse cellulaire. Tous ces mécanismes servent à l'élimination du pathogène. (4)

(3) Les polynucléaires.

Il existe 3 différentes sous familles au sein des polynucléaires. La première sous famille est représentée par les neutrophiles. Ils sont les premiers présents lors des réactions inflammatoires aigues et en particulier lors de la phagocytose de micro-organismes extracellulaires. Ils possèdent eux aussi des récepteurs nécessaires à la communication, et permettent de recruter des cellules de l'immunité adaptative.

La deuxième sous famille est représentée par les polynucléaires basophiles. Ils possèdent des récepteurs au complément ainsi que des récepteurs de forte affinité pour certaines immunoglobulines de type E (Ig).

Cette forte affinité est à l'origine des phénomènes d'hypersensibilité immédiate via la sécrétion d'histamine provoquée par la fixation des IgE sur ses récepteurs aux fragments cristallisables (Fc) (voir fig n°8). Ces cellules synthétisent des interleukines (IL) qui sont des cytokines orientant une réponse immunitaire vers la voie Th2 (lymphocyte helper) abordé par la suite.

La dernière sous famille concerne les polynucléaires éosinophiles. Leurs rôles étant d'être antiparasitaires, ils seront donc peu développés dans cette thèse. (4)

(4) Le lymphocyte natural killer (NK).

D'origine commune avec le LT, la cellule NK active les macrophages via des molécules excrétées. De taille importante, ils sont localisés dans les foyers inflammatoires, le foie, la rate et la moelle osseuse (MO).

Ses spécificités permettent de détruire des lignées tumorales de manière innée. Ils interviennent donc au sein de l'immunité naturelle contre les infections intracellulaires.

Ils sont activés via différentes molécules appartenant au soi altéré, au processus inflammatoire ou au stress. Ces cellules, tout comme les macrophages sont capables de phagocytose.

Ce phénomène est amplifié par :

- L'opsonisation : les microbes sont enrobés par des molécules, ce qui simplifie leur capture. (voir fig n°2)
- Chimiotactisme : des nouvelles cellules phagocytaires sont attirées par des résidus du pathogène ou des enzymes sécrétées au niveau du site infecté. (1)

L'activité des cellules NK dépend donc de la présence de signaux. Ils sont activés par des signaux de stress et inhibé par le soi. Cette activité est finement régulée par les récepteurs à la fois activateurs et inhibiteurs vis-à-vis des molécules de reconnaissance du soi.

L'intérêt de la composition complexe de ces récepteurs est de pouvoir remplacer les LT quand ils sont inopérants. La non stimulation des récepteurs inhibiteurs des cellules NK en présence d'un stress permettent à ces dernières de prendre le relais de l'immunité. (4)

3. Le lien entre les deux moyens de défense.

Les deux types de réponse immunitaire qui sont étudiées sont complémentaires et se succèdent. Une coopération est sollicitée quand l'immunité innée ne suffit plus.

Un bel exemple de coopération est l'induction de l'immunité adaptative via l'expression antigénique des macrophages. Ces Ag sont des produits de dégradation de peptides du micro-organisme détruit relégués en surface (voir fig n°3).

Les macrophages deviennent des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et activent de ce fait la voie Th1 des LT auxiliaires abordé par la suite.

Les autres CPA incontournables sont les cellules dendritiques, elles ingèrent les microbes dans différents tissus pour amorcer la réponse immunitaire en migrant dans les ganglions (voir fig n°3).

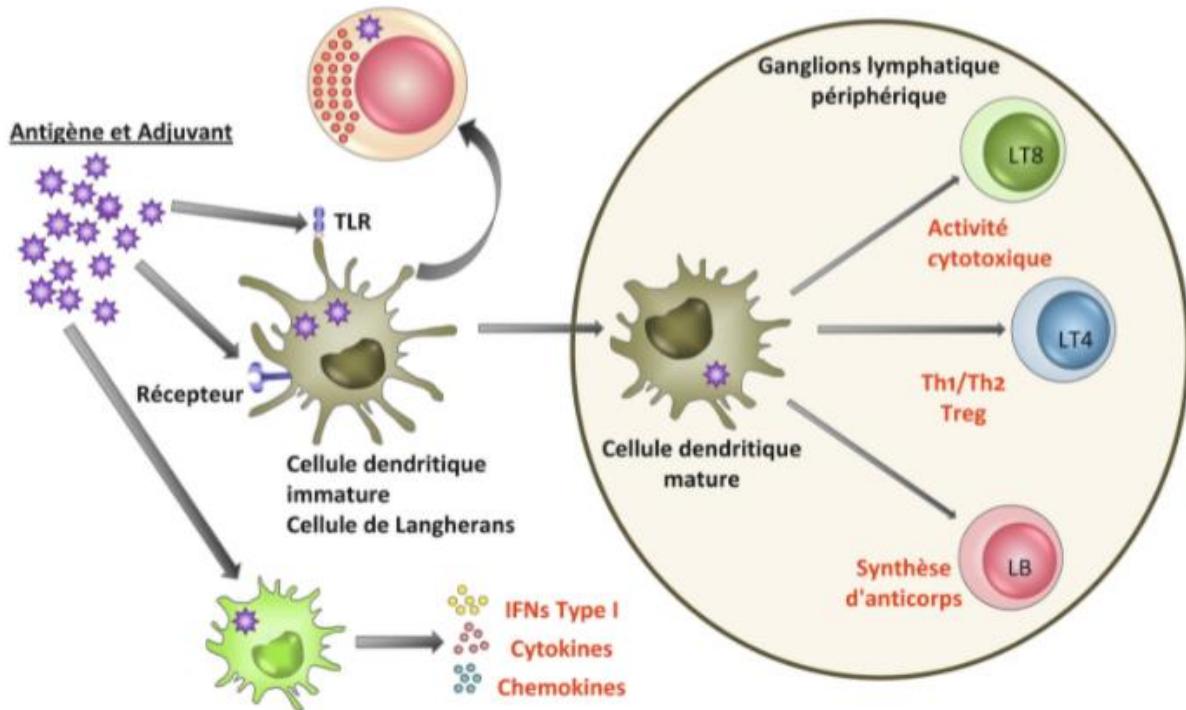


Figure n°3 : La coopération cellulaire entre les deux moyens de défense immunitaire.

(3)

Le but est de présenter ces Ag aux lymphocytes :

- Les LB captent les Ag via des Ac de surface correspondant à la réponse humorale adaptée aux pathogènes extracellulaires circulants.
- Les LT via des récepteurs de surface correspondant à la réponse cellulaire adapté aux pathogènes intracellulaires.

Les LB détectent la forme naturelle des Ag sans présentoir spécifique. En revanche les LT reconnaissent les Ag dégradés mais uniquement présenté via le CMH. Ainsi, ce bloc présenté aux LT est appelé la combinaison épitope-CMH. (1)

La défense adaptative est amplifiée par la défense innée à différents niveaux :

- Les Ac ne possèdent qu'une action de neutralisation, mais une fois associée au complément ils peuvent avoir un rôle de destruction du pathogène (voir fig n°8).
- Les macrophages phagocytent l'ensemble Ac-pathogène c'est l'opsonisation par Ac.
- Les cellules NK amplifient l'action cytotoxique des LT.(1)

4. L'immunité adaptative.

L'immunité spécifique, qui est adaptative, est lente et peu efficace lors du premier contact avec un pathogène, mais elle a une capacité de mémorisation qui lui confère une grande efficacité en cas de contact répété. Le motif étranger est dénommé épitope ou déterminant antigénique et appartient au non-soi. Seules certaines cellules sont impliquées dans cette immunité capable de reconnaissance spécifique, ce sont les lymphocytes B et T (voir la fig n°2).

Passé un délai de 4 jours c'est la réponse tardive et donc l'immunité adaptative qui entre en scène. A ce stade se développe une phase d'expansion clonale des lymphocytes B et T ciblés contre un pathogène précis.

L'immunité spécifique se réalise dans les organes lymphoïdes secondaires regroupant la rate, les ganglions et les muqueuses.

Un premier contact sensibilise le LT naïf à un corps étranger précis. Des lymphocytes mémoires sont produits et permettent une réponse plus efficace en cas de contact réitéré avec ce même pathogène.

La communication entre tous ces acteurs se fait via 2 mécanismes :

- Par contact direct avec les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRRs) en interaction avec les ligands complémentaires.
- Par contact indirect via des molécules excrétées. Ce sont les motifs moléculaires caractéristiques des micro-organismes (MAMPs). Ces médiateurs se nomment les cytokines ou interleukines. Ils migrent et interagissent avec des récepteurs plus ou moins éloignés du site de production des médiateurs. (11)

a) Les lymphocytes B.

Ces lymphocytes reconnaissent les déterminants antigéniques sous leur forme native. C'est l'unique cellule immunitaire capable de se transformer en cellule sécrétrice d'anticorps (Ac) : le plasmocyte. Elle est au centre de l'immunité humorale.

Son efficacité à reconnaître un Ag ou déterminant épitopique est permise grâce à un récepteur spécifique BcR composé d'un Ac membranaire ou Ig de surface.

Une fois l'interaction BcR-Ag réalisée, nous observerons une migration de ce complexe vers des enzymes de signalisation. Il s'en suit une cascade enzymatique à l'origine d'une activité lymphocytaire.

Une différenciation en plasmocyte s'effectue et ce dernier secrètera le même Ac que celui présent au sein du récepteur BcR.

Un lymphocyte B est donc spécifique d'un Ag avec une multitude de copie identique de récepteur BcR, environ 100 000 par cellule.

Enfin le LB est le seul à pouvoir réarranger la structure de son récepteur BcR en cas d'affinité trop forte avec la structure du soi.

Outre le récepteur BcR, le lymphocyte B possède des marqueurs de surfaces essentiels. Le plus important est le marqueur CD40. Ce dernier est primordial pour la communication cellulaire et l'activation des LB par les LT auxiliaires.

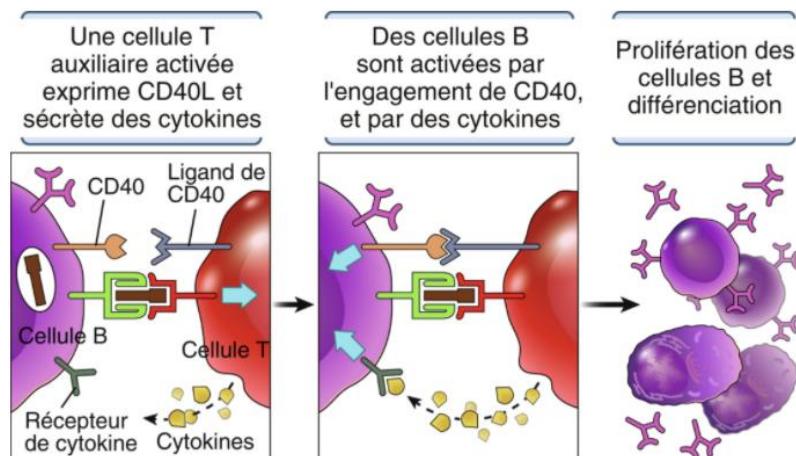


Figure n°4 : Le rôle de la voie de signalisation du CD40/CD40L.(12)

Les LB sont fabriqués dans le foie fœtal jusqu'au 2^{ème} trimestre intra-utérin. Ensuite tout se déroule dans la MO puis dans les organes lymphoïdes secondaires.

Tous les LB ne deviennent pas des plasmocytes. Des centres germinatifs sont présents dans les organes lymphoïdes. (Voir fig n°5). Chaque population lymphocytaire est associée à un Ag spécifique.

Les LB seront activés uniquement en présence de CPA. La sélection de ces LB se fait via un mécanisme de survie par le marqueur CD40-CD40L (voir fig n°4).(4)

Les fonctions élémentaires des LB sont :

- **La production d'Ac** via les plasmocytes suite à la sollicitation d'un Ag. Le principal étant premièrement la production d'IgM, puis selon les circonstances la production variable d'IgG, IgA et IgE.
- **L'acheminement des Ag aux LT** par le BcR de manière spécifique ou par le fragment Fc quand cela n'est pas spécifique. L'Ag sera endocyté et dégradé en peptides immunogènes. La coopération des LB et LT est indispensable à leurs activations. (4)

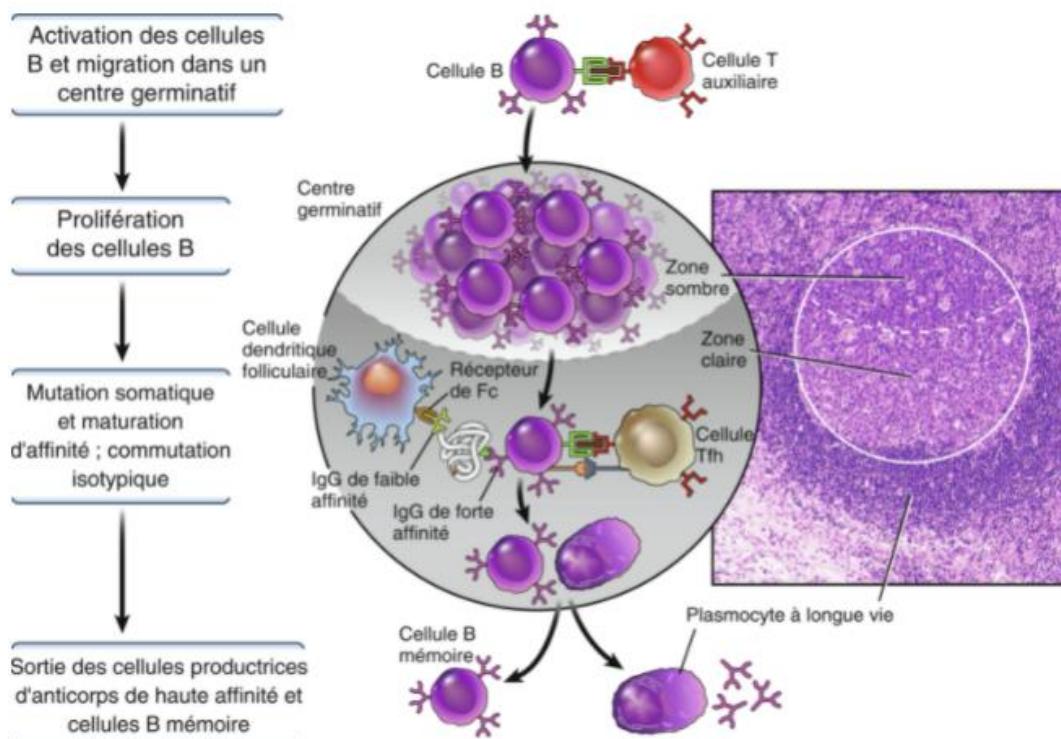


Figure n°5 : La voie de la différenciation des lymphocytes B.(13)

b) Les lymphocytes T.

Comme pour le LB, le LT a aussi son récepteur qui lui est propre, c'est le récepteur T ou TcR. Les chaînes qui constituent le récepteur sont de la famille des Ig.

Il est spécifique, et dans son cas, les déterminants antigéniques sont reconnus sous la forme de peptides via le CMH. (Voir fig n°6)

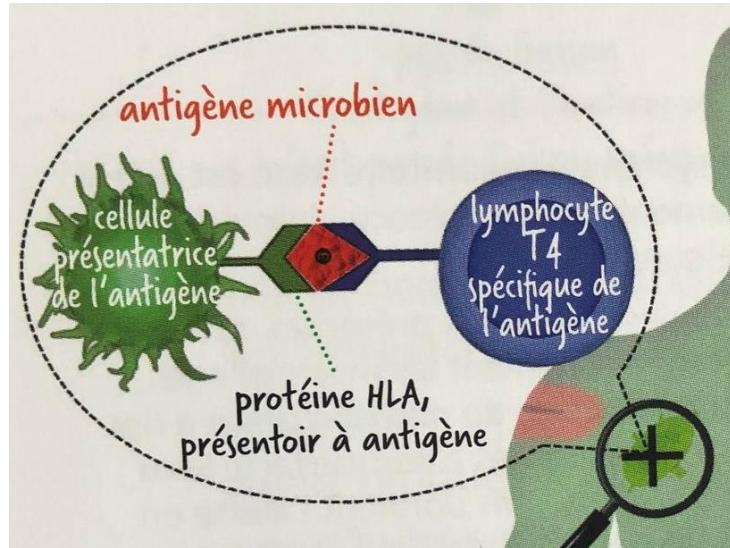


Figure n°6 : Illustration de la fonction des antigènes de leucocytes humains HLA_(2)

Le TcR est associé à un complexe moléculaire nommé CD3 avec des chaînes cytosoliques, riches en tyrosines, à la base de cascade de phosphorylations. Cette cascade est à l'initiation de l'activation de LT et de transcription nucléaire.

Cette immunité adaptative s'active également via l'immunité innée avec les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces dernières présenteront aussi des peptides aux lymphocytes T suite à un processus de transformation des antigènes captés. (11)

TcR et CD3 sont donc des marqueurs importants des LT. Comme pour les LB, l'interaction CD 40/CD 40L (ligand) permet les liaisons avec les LB, les macrophages, et les cellules endothéliales.

Les précurseurs des LT viennent de la MO mais leur maturation se fait en deux étapes.

La première étape s'effectue dans le thymus où ils sont dénués de marqueurs. S'en suit une étape de maturation avec une sélection cellulaire. Il faut que la cellule reconnaisse le CMH du soi et que les TcR n'aient pas trop d'affinité avec les peptides du soi présentés par les molécules HLA des cellules dendritiques.

La deuxième étape s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires dans lesquels les lymphocytes naïfs circulent.

Ils se distinguent par la variation des marqueurs présents ou absents en surface. Ils ne deviendront effectifs et n'auront une capacité de mémoire qu'après un contact TcR-Ag spécifique. (4)

Les lymphocytes effecteurs sont repartis en diverses catégories (voir fig n°3) :

- Les lymphocytes CD8+ cytotoxiques qui tuent de façon directe les microbes et les cellules infectées
- Les lymphocytes Suppresseurs qui régulent l'action des LT et LB
- Les lymphocytes Th CD4+ auxiliaires qui aident les autres cellules dont les CD8 :
 - Th1 : aide les macrophages dans leurs actions
 - Th2 : aide les LB à secréter les Ac

La figure 7 résume les principales spécificités des défenses immunitaires innées et acquises. L'illustration permet de cibler les principaux acteurs et les principales protéines impliqués au cours de ces processus. (4)

	défenses innées	défenses acquises
premier contact	+	+
second contact	+	++++ (la résistance n'augmente pas après réinfection)
facteurs solubles	lysozyme, complément, interférons, protéines de la phase aiguë	anticorps (sécrétés par les lymphocytes B)
cellules	phagocytes, cellules NK	lymphocytes T
réponse spécifique	non	oui
mémoire	non	oui (spécifique)

Figure n°7 : Tableau synthétique des défenses innées et acquises.(1)

5. Les immunoglobulines (Ig).

a) Les IgM.

C'est la première Ig à être sécrétée via les LB. Elle peut capter plusieurs Ag et stimuler le complément ou les cellules dendritiques.

Seuls les IgM sont présent lors de la défense immunitaire du nouveau-né. On les retrouve sur les membranes des LB et parfois dans les sécrétions.(4)

b) Les IgG.

Ces Ig arrivent après les IgM. Elles commencent à être produites 60 jours après la naissance puis elles sont majoritaires dans le sérum avec un taux dépassant parfois les 80% d'Ig sériques. Elles sont spécialisées dans la phagocytose ou opsonisation.

Elles peuvent activer le complément, la phagocytose et induire un mécanisme de cytotoxicité. Les IgG sont les seules à pouvoir traverser le placenta.(4) (voir fig n°8)

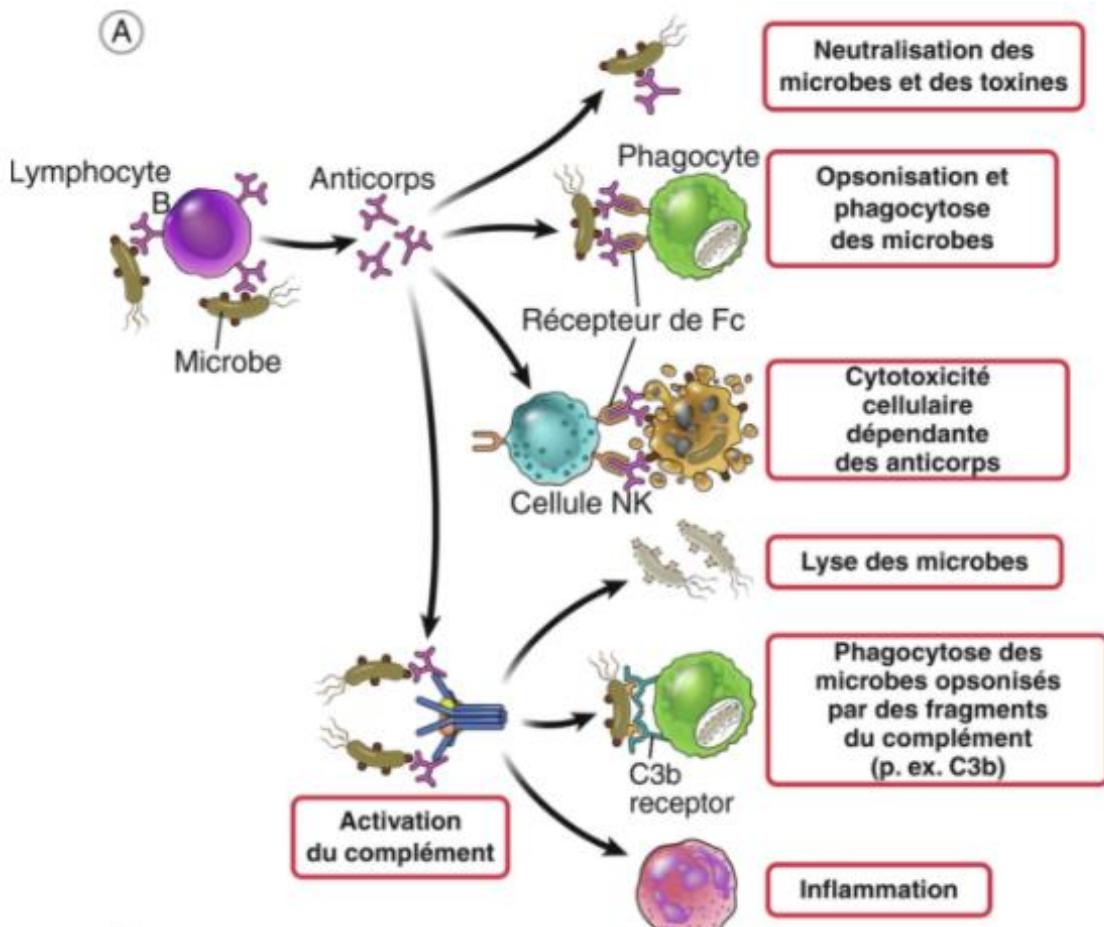
c) Les IgA.

Le réseau immunitaire s'entend également aux muqueuses grâce à un tissu lymphoïde diffus présent dans la *lamina propria* sous le nom de tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Il en existe différentes sous populations en fonction de leur localisation.

Ce système MALT comporte les plasmocytes en devenir sécréteurs d'IgA. L'intérêt ici est de protéger la lumière des muqueuses via une action antibactérienne. L'action recherchée est de bloquer le contact entre la cellule et la bactérie pour éviter la contamination. Ces IgA sont retrouvés dans le lait maternel et assurent une protection supplémentaire au système immunitaire immature du nouveau-né. (4)

d) Les IgE

Les IgE sont étroitement liés avec les mastocytes lors du processus de dégranulation se traduisant par une libération d'histamine dans les réactions allergiques.(4)



Isotype de l'anticorps	Fonctions effectrices
IgG	Neutralisation des microbes et des toxines Opsonisation des antigènes pour la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles Activation de la voie classique du complément Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps assurée par les cellules NK Immunité néonatale : transfert d'anticorps maternels à travers le placenta et l'intestin Inhibition rétroactive de l'activation des lymphocytes B
IgM	Activation de la voie classique du complément
IgA	Immunité des muqueuses : sécrétion d'IgA dans les lumières des tractus gastro-intestinal et respiratoire, neutralisation des microbes et des toxines
IgE	Défense contre les helminthes assurée par des éosinophiles et des mastocytes.

Figure n° 8 : Les isotypes des anticorps dans le processus de l'immunité.(10)

C. Les principes de la vaccination.

1. La production d'anticorps neutralisants.

L'objectif principal de cette technique est d'être protégé vis-à-vis des pathologies infectieuses. La production d'Ac neutralisants est le procédé le plus souvent recherché. Cette réponse humorale est mesurée de manière quantitative par la voie sérologique pour évaluer son efficacité individuelle. L'efficacité qualitative quant à elle est plus difficile à évaluer. Pour induire une réponse durable et spécifique face à un pathogène il faudra avoir recours à une notion importante : le rappel vaccinal.

Comme vu précédemment, l'exposition initiale à un corps étranger induit une réponse peu efficace et peu adaptée via les IgM. En cas de contacts répétés, l'activation de l'immunité via des IgG sera intensifiée et accélérée (14) (voir Fig n°9).

Les rappels vaccinaux vont être nécessaires à l'entretien de ce système reposant sur deux acteurs principaux :

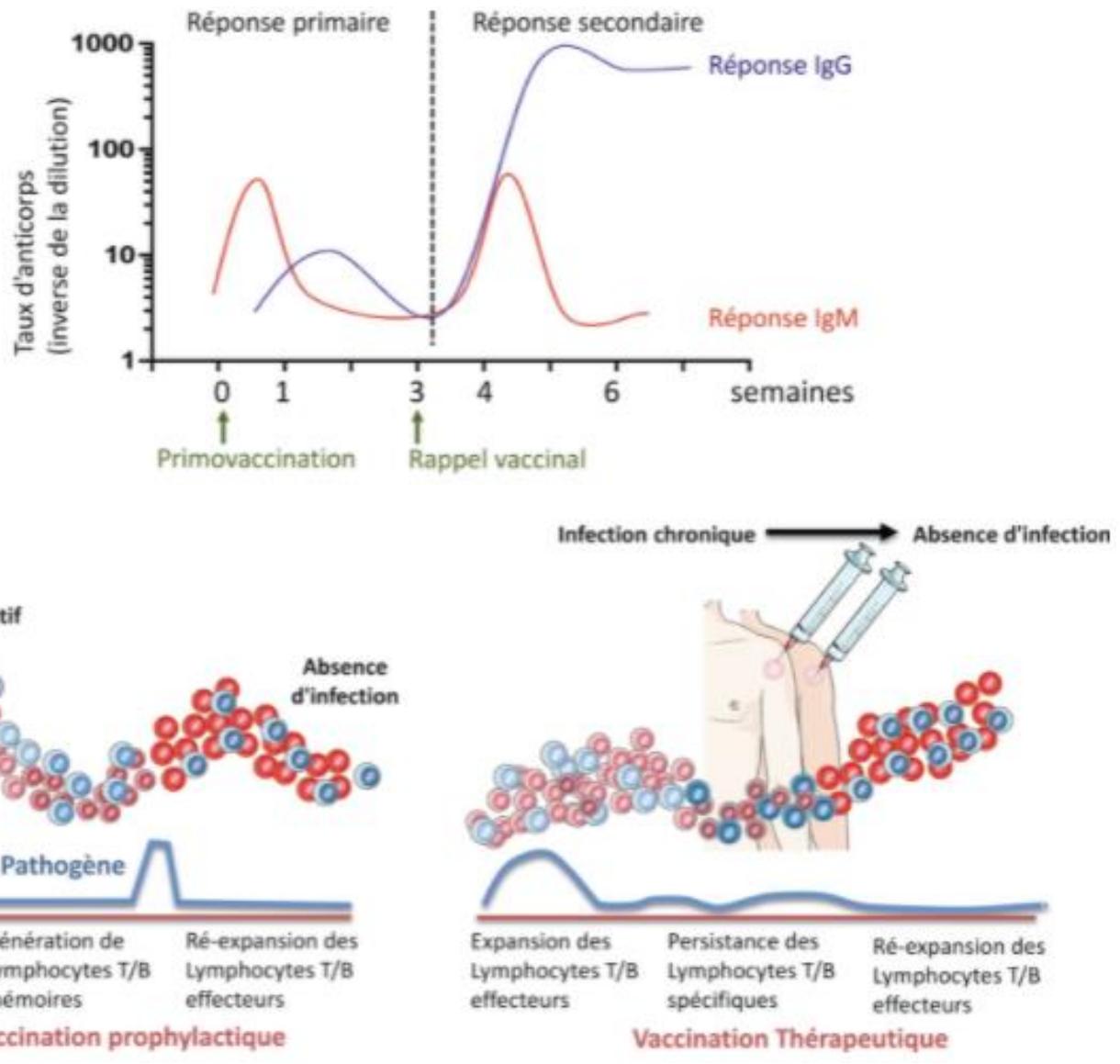
- Les LB mémoires co-acteurs de la production d'Ac spécifiques. Ils prennent environ 3 mois pour se développer de manière optimale avant de décroître en nombre. C'est un stock de cellule prêt à défendre l'organisme en cas d'exposition ultérieure.
- Les plasmocytes qui sécrètent les Ac. : ils ont une décroissance plus rapide au bout de 6 semaines. Ils sont activés par les LT effecteurs anciennement naïfs au niveau des ganglions. (15) (voir fig n°5)

L'organisme doit être préparé à deux types d'infections. Si un pathogène induit une incubation courte comme le pneumocoque, il faudra une base suffisante d'Ac via les plasmocytes. En revanche si l'incubation est longue, comme la bactérie H. influenzae b un pool de LB mémoire sera nécessaire.

L'incubation est le délai entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes.

La réponse immunitaire possède une capacité de mémorisation. La vaccination repose sur ce principe d'adaptation du corps face à un pathogène rendu inopérant.

Comme tout médicament, le vaccin possède une substance active. Le but est d'induire une réponse prophylactique, c'est-à-dire avant l'infection. Elle peut aussi avoir une visée thérapeutique notamment autour des signes cliniques des pathologies chroniques ou cancéreuses (voir la fig n°9).



La réponse de l'organisme face à la vaccination est inconstante selon les individus. Le vieillissement est une condition à prendre en compte, la quantité de plasmocytes décroît constamment avec l'âge.

L'immunité adaptative est différente selon le groupe sanguin ABO ou la nature des Ag HLA d'histocompatibilité. D'autres paramètres environnementaux sont à prendre en compte comme l'état nutritionnel du patient, son poids ou une éventuelle immunodépression. (3)

2. Les différents types de vaccins.

Tableau 1. Avantages et inconvénients des différents types de vaccins.

Type de vaccin	Avantages	Inconvénients	Exemples
Vivant atténué	Immunogénicité importante	Risque pathogène chez les sujets immunodéprimés	ROR Polio (Sabin – oral) Varicelle Fièvre jaune BCG
Inactivé à germe entier	Diminution des risques d'effets indésirables	Réponse immunitaire plus faible que vaccins vivants atténués	Hépatite A Rage
		Rappels nécessaires	
Peptidique ou particulaire	Reconnaissances de toxines bactériennes Diminution des risques d'effets secondaires	Nécessité d'adjuvants	Diphthérie, Tétanos (anatoxines) Polio Hépatite B Coqueluche HPV Pneumocoque (23 valences)
Conjugué	Efficace chez enfants de moins de 2 ans pour les antigènes polysaccharidiques	Nécessité d'adjuvants	<i>Haemophilus influenzae</i> Pneumocoque (13 valences) Méningocoque

Figure n°10 : Tableau comparatif des vaccins traditionnels sur le marché. (14)

Le développement d'un vaccin doit répondre à certaines attentes. Il doit respecter 3 règles élémentaires :

- Avoir une activité immunogène suffisante
- Etre simple à fabriquer avec un faible coût pour être disponible dans le monde entier
- Avoir le moins d'effets indésirables possibles (EI) (14) (2)

a) Les vaccins vivants atténués.

Ils ont été les premiers à être créés et ils induisent la meilleure réponse immunogène efficace et durable. Elle sollicite les deux types d'immunités incluant l'immunité innée et humorale. La fabrication repose sur une succession de cultures cellulaires avec un milieu modifié pour atténuer la virulence.

L'induction d'Ac prend 14 à 21 jours, ce délai correspond à la différenciation des LB aux niveaux de la rate et des ganglions. Ils ne nécessitent pas de rappels ni l'emploi d'adjuvants. (2)

La souche est capable de diffuser dans l'organisme ce qui est responsable de nombreux effets secondaires. Il est par conséquent contre indiqué (CI) pour les personnes immunodéprimées et aussi par précaution pour les femmes enceintes.

Il existe un risque de transmission d'un individu à un autre du fait d'une possible réversion de virulence. (14) (16)

b) Les vaccins inactivés.

Les vaccins inactivés sont constitués de germes tués. Ils subissent des stimulations chimiques ou physiques comme par exemple une variation de température ou l'utilisation de formol. A l'inverse des vaccins vivants, ils ne diffuseront pas dans l'organisme ils seront donc mieux tolérés.

L'activité de réplication n'est plus possible rendant les souches moins immunogènes. L'utilisation d'un adjuvant, terme développé par la suite, est nécessaire à l'activation des LT. L'inactivation des souches infectieuses ne permet pas le développement d'une mémoire prolongée, des rappels réguliers sont donc nécessaires. (2) (3)

c) Les vaccins purifiés.

Ces vaccins développent une réponse immunitaire via la production d'Ac, ils se déclinent en 3 catégories :

- Les vaccins inertes peptidiques sont constitués de protéines du microbe. Par exemple le vaccin contre la grippe est constitué de protéines de l'enveloppe virale. Ils nécessitent l'ajout d'adjuvant et des rappels.
- Les vaccins protéiques particulaires sont produits par génie-génétique. On reproduit la structure du pathogène à l'exception de son génome.
- Les vaccins sous-unitaires : poly-oligosidiques et conjugués.

Cette catégorie de vaccin a comme avantage principal d'accentuer la sécurité du patient en limitant le plus possible les effets secondaires.

Des composants sucrés de la paroi bactérienne sont ajoutés pour solliciter d'avantage la réponse humorale immunitaire, c'est le cas des polysaccharides :

- Ajouté au pneumocoque, ils sollicitent certains LB de la rate qui produisent des IgM et IgG limitées dans le temps.
- Ajouté à l'anatoxine de la diphtérie, ils induisent des IgG via les LT et les cellules dendritiques ainsi qu'une réponse par les LB douée d'une capacité de mémorisation de l'Ag.(3)
- La mémoire immunitaire sera en revanche de courte durée. Les enfants de moins de 2 ans ont une immaturité physiologique, cette technique est inutile dans leur cas. (14)

3. Les modalités de prises.

a) L'administration du vaccin.

D'un point de vue pharmacologique, le passage par les muqueuses est la voie qu'il faudrait privilégier avec un vaccin vivant atténué. L'idéal serait de stimuler les IgA des sécrétions ; c'est le cas du vaccin de Sabin contre la poliomyélite.

Mais au quotidien les vaccins sont pour la majorité administrée par voie intramusculaire, sous cutanée ou intradermique. Cette méthode résulte des anciennes pratiques cliniques. (14) (3)

b) L'ajout d'adjuvants.

Les adjuvants sont des substances inertes ajoutées capables d'amplifier la réponse immunitaire innée via le processus de phagocytose des CPA (voir fig n°11) (2).

Les adjuvants permettent de stimuler les récepteur PRRs des macrophages en l'absence de motif MAMPs (2). Ils ont été développés afin d'amplifier l'efficacité et la durée d'action des vaccins inactivés ou sous unitaires vis-à-vis de l'immunité spécifique.(15)

Ils sont de nature variée :

- Mycobactéries inactivées
- Sels d'aluminium à base de phosphate ou d'hydroxyde
- Microparticules et tensioactifs à base d'émulsion huile dans eau
- Ligands de récepteurs aux pathogènes réactifs aux cellules dendritiques
- Squalène, qui est un lipide d'origine marine (17)

L'alun est l'adjuvant le plus utilisé au monde. Il est présent dans les vaccins toxiniques (tétanos et diphtérie) pour générer un résidu local par agrégation des protéines injectées.

Sa quantité doit être finement régulée car en cas de surdosage il pourrait y avoir un phénomène de camouflage des Ag injectés. Il démontre un intérêt particulier en cas de primo vaccination, son bénéfice est nettement moindre lors des doses de rappel. (3) (14)

L'usage des adjuvants a cependant été critiqué dans les années 2000. L'aluminium est incriminé dans des réactions systémiques de par sa présence disséminée dans les macrophages.(18) Faute d'études clinique cette corrélation n'a pas été retenue par la suite. (19)

Les adjuvants ont un rôle positif en cas d'épidémie en améliorant la couverture globale. Ils optimisent des réponses protectrices que certaines catégories de personnes ne pouvaient pas développer, comme les patients âgés ou immunodéprimés.

Il est donc possible de réaliser plus d'injections avec une dose moindre d'Ag. Ce qui solutionne un potentiel problème économique à l'origine d'une inégalité d'accès aux soins dans le monde. (15)

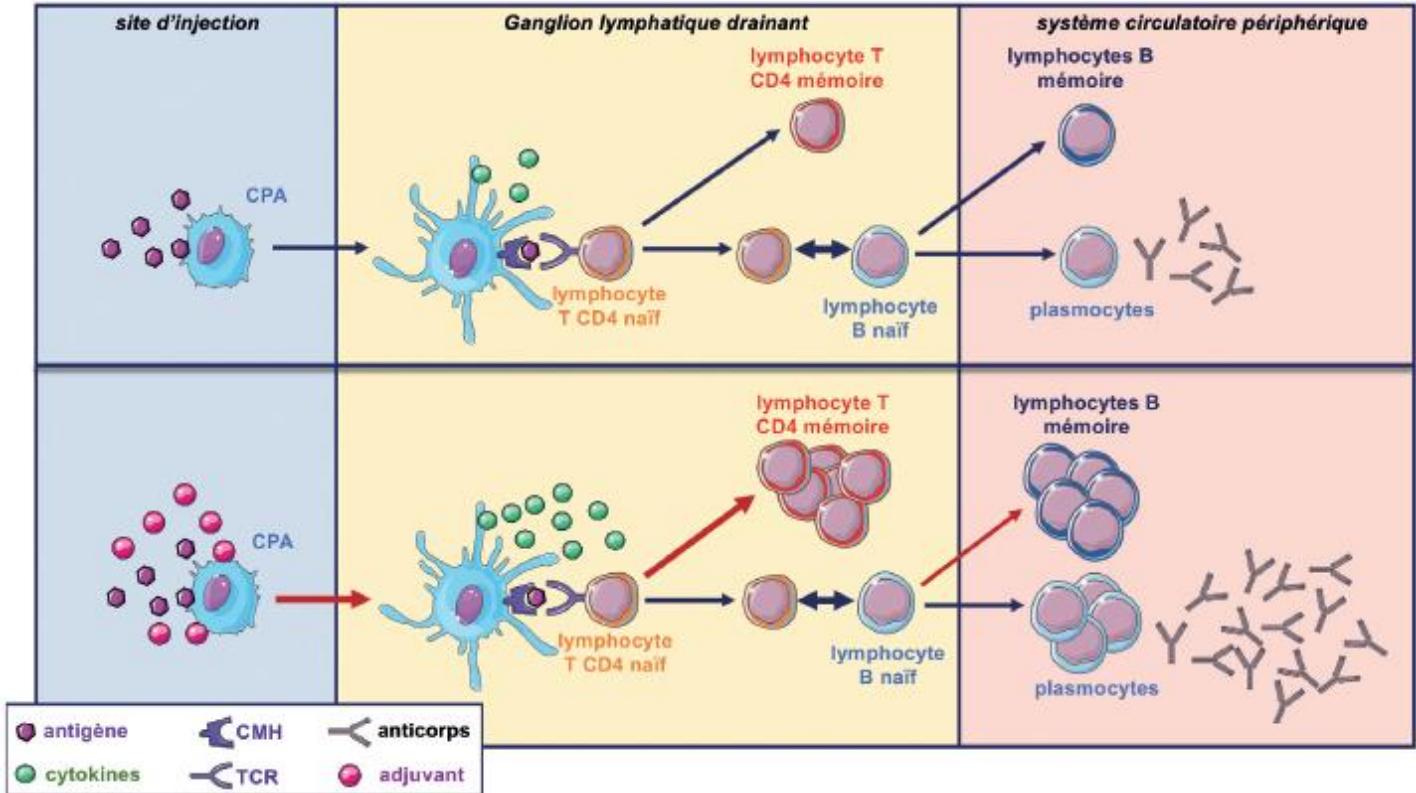


Figure n°11 : La réponse du corps face au vaccin avec et sans adjuvant.(14)

Le dépôt d'adjuvant favorise la sécrétion de cytokines par les cellules de l'immunité innée dans les ganglions. Ce processus stimule les LT auxiliaires activateurs des LB. Les LB sont ensuite à l'origine de cellules clonales douées de mémoire antigénique. (voir fig n°11)(14) (2).

c) Les effets indésirables.

Comme tous les médicaments, les vaccins sont susceptibles d'avoir des effets indésirables de sévérité variable. La notion de bénéfice/risque doit être réfléchie à chaque acte de vaccination.

Un effet indésirable est imputable au vaccin s'il réunit plusieurs conditions (20) :

- Il doit concerner plusieurs cas suspects
- Une association dose-réponse doit être significative
- L'effet doit être spécifique en écartant les biais de confusion
- Une relation dans le temps : les symptômes font suite à une vaccination
- Un lien doit être fait entre physiopathologie et biologie

Les principaux EI observés sont des inflammations locales, et une augmentation résolutive du volume des ganglions. Des réactions allergiques sont possibles avec une vigilance particulière à l'anaphylaxie. Cette sensibilité ne concerne pas les Ag du vaccin mais les excipients.

D'autres réactions sont plus rares ou en partie erronées fautes d'arguments scientifiques :

- Le vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR) et l'autisme, incriminé par le Dr Wakefield dans une étude qui n'a jamais pu être reproduite. (21)
- La sclérose en plaque (SEP) et le vaccin anti hépatite B. Une augmentation des diagnostics de SEP a été observée au même moment par la généralisation des images par résonnance magnétique (IRM). Des dizaines d'études récentes n'ont jamais établies ce lien. (22)
- L'augmentation des pathologies neurologiques avec le vaccin antigrippal a été fondée à la suite de plusieurs études. Le risque de développer ces pathologies est cependant 4 à 5 fois plus faible après vaccination qu'après la contraction du virus (23) (14).

d) Les objectifs aux niveaux individuel et collectif.

Le mécanisme étudié sollicite les mécanismes de défenses d'un individu mais il induit également une immunité interhumaine de groupe. Ce principe repose sur une circulation moindre de l'infection considérée via une baisse de sa réplication.

Une transmission en chaîne entre individus infectés et non infectés est donc altérée. On influence par conséquent le mécanisme de croissance exponentielle, fondement principal du processus épidémique.

L'exemple de la vaccination contre le pneumocoque permet d'observer une baisse de 80% de contagiosité entre individus vaccinés et non vaccinés. (24) Au sein d'une population spécifique vaccinée, l'immunité individuelle stoppera les processus de réPLICATIONS protégeant ainsi des personnes vulnérables.

Pour déterminer la couverture nécessaire afin d'enrayer le processus épidémique il est important de chiffrer le taux de transmission interhumain. Chaque état fixe ses politiques vaccinales, celle de la France est illustrée par la figure n° 12.

Elle impose désormais 11 vaccins obligatoires chez le nourrisson pour accéder aux institutions publiques.

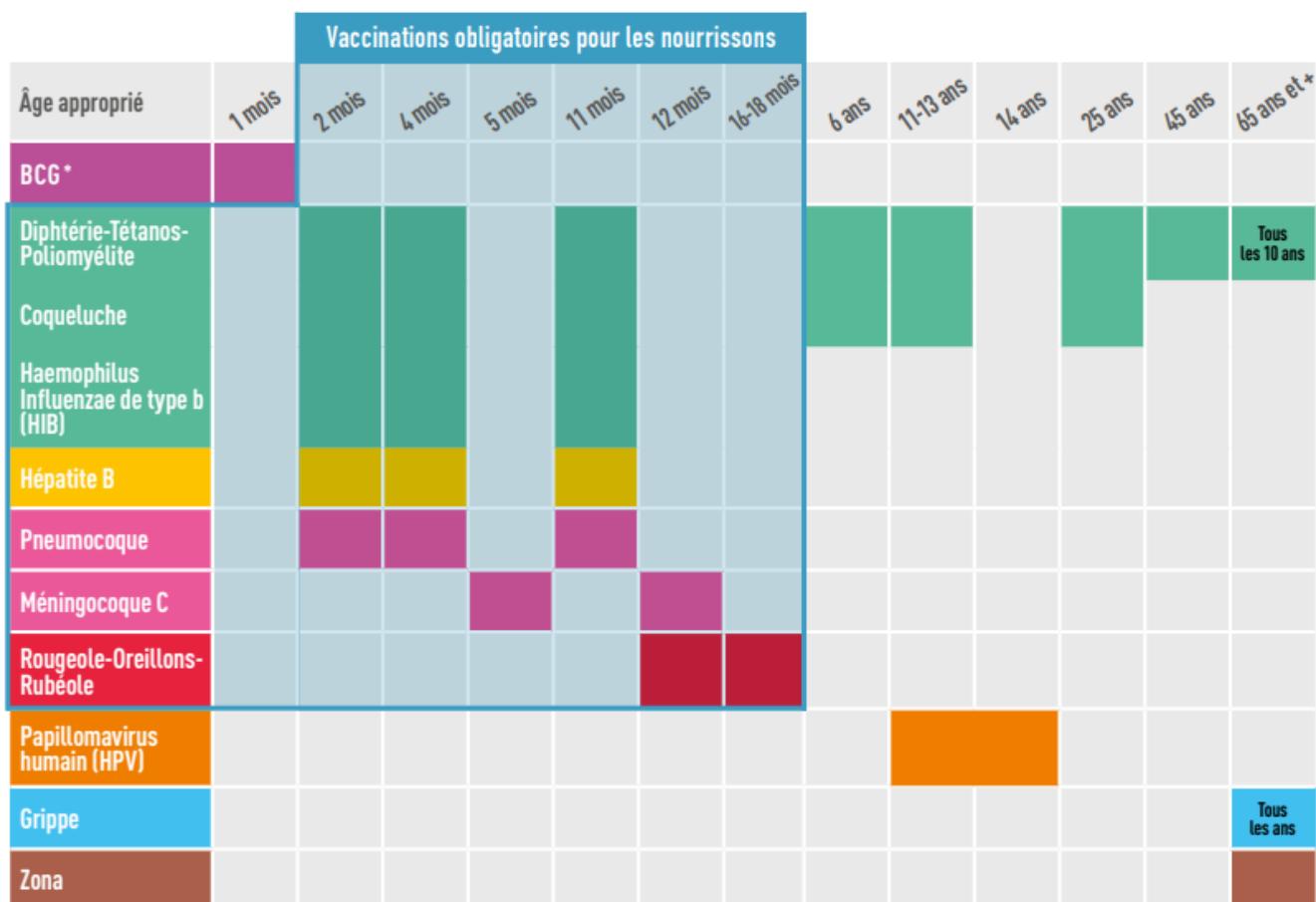


Figure n°12 : Calendrier vaccinal de l'année 2021 en France.(25)

La perspective finale de la vaccination est d'éradiquer le pathogène que l'on cible. Cependant toutes les conditions nécessaires à cet objectif sont rarement réunies.

Les grandes innovations de ces dernières décennies ne nous permettent pas d'élaborer un vaccin à chaque agent infectieux.

La complexité du système immunitaire ainsi que la méconnaissance de certains processus de réplications tel que celui du VIH limitent à l'heure actuelle cette thérapeutique.

Il est nécessaire de solliciter l'immunité cellulaire pour contenir la plupart des virus. Les Ag injectés doivent pénétrer dans les CPA et plus précisément les cellules dendritiques.

L'agent immunogène idéal pour le futur serait un virus atténué capable d'entrer dans les cellules pour déclencher l'immunité tout en restant inoffensif. 2 types de vaccins sont en expérimentation aujourd'hui :

- Les vecteurs viraux non-réPLICATIF issu d'Adénovirus ou d'autres virus comme celui de l'herpès. Ils transportent un acide désoxyribonucléique (ADN) codant pour un Ag. Il y a une bonne pénétration cellulaire qui déclenche les LT. La limite de cette technique est la possible présence d'Ac dirigé contre les virus vecteurs.
- Les vaccins à ADN se basent sur le même principe sauf que le vecteur est un plasmide d'une bactérie. L'effet recherché est de stimuler les CPA pour qu'elles puissent les ingérer. (3)

II. La présentation générale aux coronavirus.

A. Les Coronavirus.

Les coronavirus (CoV) sont un grand groupe de virus d'origine zoonotique qui affecte les voies intestinales et respiratoires supérieures chez l'homme. Ils provoquent un rhume et un syndrome grippal. Des bâtons en forme de massue sont présents sur la surface de l'enveloppe, donnant à l'ensemble de la structure une apparence de couronne. Le nom « coronavirus » provient de cet aspect en couronne. (Voir fig n°13).

Les CoV appartiennent à une classification :

- Ordre des *Nidovirales*
 - Sous-famille des *Orthocoronavirinae*
 - Famille des *Coronaviridae*.

Les CoV sont classés en quatre genres génomiques : α -CoV, β -CoV, γ -CoV et δ -CoV. Les premières formes de CoV ont été découvertes en 1937 dans les populations aviaires. Puis les premiers cas humains sont apparus en 1965, la rhinite en est la principale symptomatologie.

Les α et β -CoV infectent divers mammifères tels que les chauves-souris, les chameaux, les bovins, les animaux domestiques ou les hommes.(26) A ce jour, ces deux genres de Cov se déclinent en 7 souches. Seuls les β -CoV ciblent les humains et deux d'entre eux donnent des formes graves :

- Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère au Coronavirus (SRAS-CoV-2).
- Le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) (27) (16).

Plusieurs cas d'épidémie ont été recensés au cours de l'histoire :

- SRAS CoV au sud de la Chine en 2002 entraînant plus de 700 décès. Les symptômes décrits sont : fièvre, céphalées et troubles respiratoires.
- MERS-CoV en 2012 au Moyen-Orient, avec 2500 cas contaminés(28)

Ces 2 formes sont génétiquement différentes, mais leur origine semble commune. Le réservoir naturel du virus prend sa source dans des populations de chauves-souris. (29)

B. L'apparition du SARS-CoV-2.

Apparu en novembre 2019 sur le marché de Wuhan (Chine) cette maladie a été qualifiée de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mars 2020.

Voici quelques chiffres illustrant l'évolution de la pandémie :

- 1,4 million de décès ont été répertoriés dans le monde fin novembre 2020
- 3,93 millions de décès pour 181 millions de cas contaminés dans le monde le 29 juin 2021
- 4,33 millions de décès pour 205 millions cas positifs dans le monde le 16 août 2021. (30)
- La situation en France à la date du 22 novembre 2021 est de 118 555 décès pour 7 420 237 cas de covid-19 confirmés.

La contamination aurait eu lieu entre un homme et un animal domestique, lui-même infecté par un animal sauvage. Une autre théorie incrimine les laboratoires présents à Wuhan qui travaillent sur des virus notamment Ebola et les coronavirus. Cette piste ne peut pas être formellement écartée à l'heure actuelle. (31)

L'appellation des manifestations cliniques provoquées par le virus est regroupée sous le terme Coronavirus disease-2019 (COVID-19) et le virus incriminé prend la dénomination de nouveau coronavirus (nCoV) pour ensuite être nommé SARS-CoV-2.

Ce virus est fréquemment rencontré chez l'animal. Les premières contaminations sont réalisées entre des animaux domestiques et l'homme. L'hôte naturel est une chauve-souris, le grand *Rhinolophus affinis* fer à cheval. Leurs organismes sont un lieu propice de recombinaison génétique du CoV.

C'est dans les chauves-souris de la zone de Zhoushan que l'on retrouve l'homologie de séquence virale la plus similaire de celle retrouvée dans les organismes humains contaminés. (26)

La civette des palmiers *Paguma larvata*, les pangolins, certains serpents et tortues sont quant à eux des potentiels hôtes intermédiaires. Ces hôtes peuvent avoir, en plus du rôle de dissémination, un rôle de sélection du virus. Une sélection de souches virale est faite à chaque adaptation d'un hôte, c'est une hypothèse possible de la contamination humaine.

Ces constatations ont été faites suite à la présence d'anticorps (Ac) dirigé contre le CoV au sein de leurs organismes qui ont été détectés en 2002 chez les civettes et en 2012 chez les dromadaires. (32) (33)

Le génome du virus a été publié le 10 janvier 2020, ce qui a permis de déterminer des structures de protéines virales. Cette étude fait suite aux premières comparaisons génomiques entre le CoV humain et celui présent chez la chauve-souris. Une homologie de séquence de plus de 95% a été constatée. Une souche commune semble avoir muté au cours d'un processus de sélection naturelle datant d'une quarantaine d'années.

Le mode de transmission du virus se fait de deux façons :

- Via des gouttelettes respiratoires
- Par voie aérienne, accentué par les phénomènes d'aérosolisations (34) (35) (26)

1. La structure du virus.

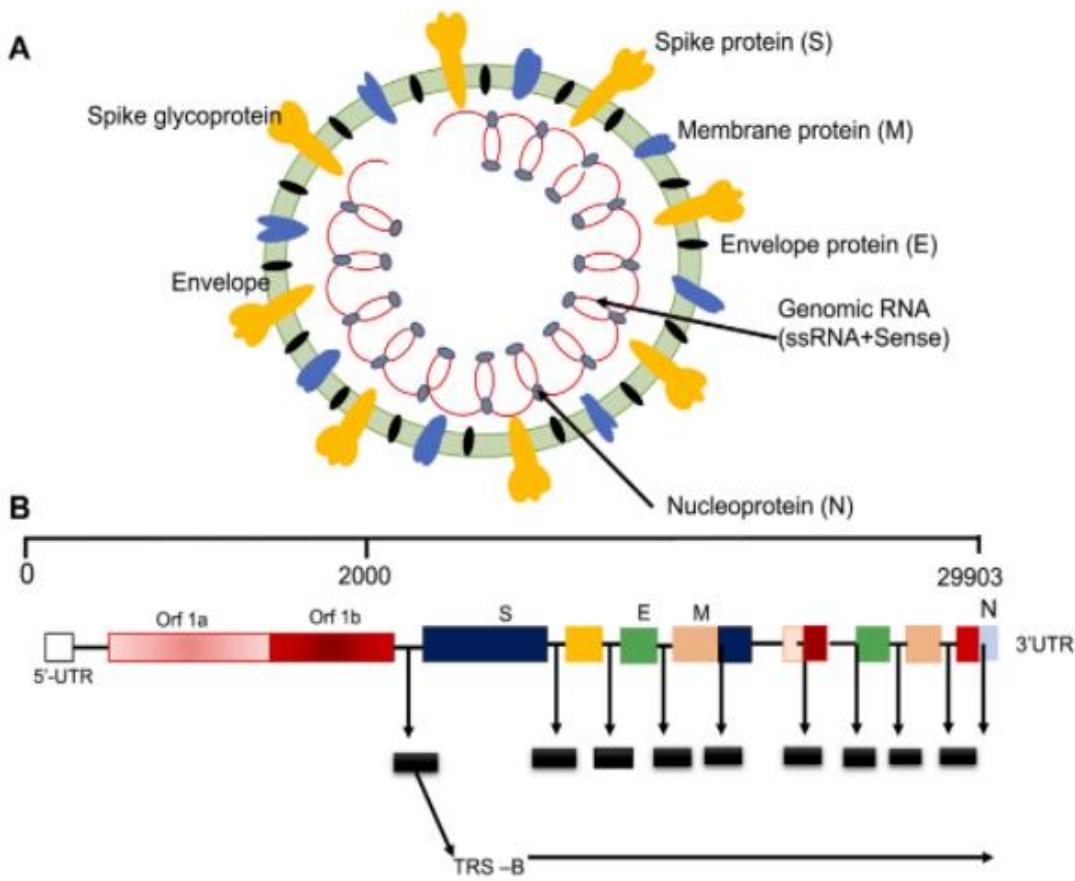


Figure n°13 : La représentation schématique du virus (A) et son organisation génomique (B). (34)

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé sphérique, à ARN simple brin non segmenté. Le génome se décompose en plusieurs cadres de lectures ouverts (ORF) qui peuvent être traduit en peptides ou en protéines (Voir fig n°13) comprenant :

- Des gènes conservés pour les protéines structurelles majeures nécessaires à l'assemblage du virion :
 - La membrane (M) maintient la forme du virus.
 - L'enveloppe (E) joue un rôle dans la réplication virale
 - Le nucléocapside (N) maintient le génome dans l'enveloppe virale.
 - La pointe (S) a un rôle dans la pathogénèse
- Des ARNm régulateurs de transcription, ils sont représentés par des flèches dans la partie B de la figure n°13
- Une information cadrée par des régions 5' et 3' non traduites mais nécessaires aux interactions ARN viral-ARN cellule cible.

L'enveloppe virale est composée des protéines S, M et E. Ces protéines ont de grandes similarités structurales avec celles présentes chez les pangolins et les chauves-souris.

Ces protéines sont constituées d'acides aminés. Des mutations ou des recombinaisons génétiques peuvent induire une variation de leurs séquences. Ces changements peuvent influencer une spécificité d'hôte et/ou une certaine virulence. (36)

Les gènes codants la pointe S sont sujets à de nombreuses recombinaisons génétiques. Ce mécanisme induit des modifications de la structure du virus ce qui est à l'origine de nombreuses souches ou de nombreux variants.

D'autres protéines jouent également de nombreux rôles dans la physiopathologie du virus. On retrouve des mécanismes d'inhibition de l'immunité, d'activation virale et d'interaction cellule-virus (Voir annexe n°1). (37)

2. Le rôle de la protéine de pointe dans la physiopathologie des CoV.

Cette protéine a une structure en forme de patte d'oie. Elle se lie aux hôtes et initie le contact avec les cellules saines (voir C fig n°14) grâce à des sous-unités (voir A fig n°14) selon ce processus :

- Etape 1 avec S1 : liaison au récepteur spécifique
- Etape 2 avec S2 : fusion membranaire
- Etape 3 avec TM : ancre transmembranaire située dans l'enveloppe virale B
- Etape 4 avec RBD : liaison du CoV au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) de la cellule hôte étudiée dans la partie I.B.3.a

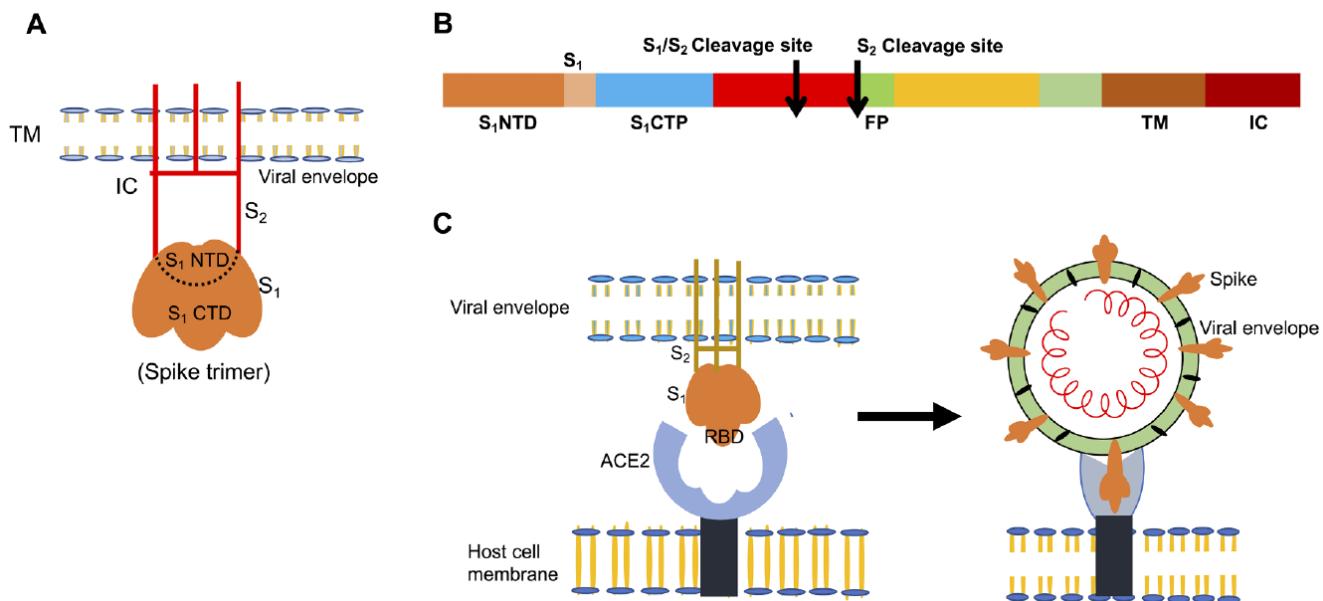


Figure n°14 : Le rôle des sous unités de la protéine de pointe du CoV avec les cellules cibles.(34)

Le SARS-CoV-2 interagit avec plusieurs éléments cellulaires, l'initiation du processus se fait par la liaison RBD-ACE2 qui provoque une fusion membranaire entre le virus et la cellule cible par tropisme cellulaire. (Voir fig n°14 et fig n°15 A)

Le virus ne s'intègre pas au noyau de la cellule, contrairement à celui de la grippe. Il se dirige vers les ribosomes qui utilisent les informations génétiques du virus pour fabriquer des protéines virales.(Voir fig n°15 B)

Les protéines synthétisées sont acheminées vers la membrane cellulaire par des vésicules via l'appareil de Golgi. Ces vésicules rassemblent les pièces nécessaires à l'assemblage d'un nouveau virus qui fusionnent ensuite avec la membrane de la cellule. De nouveau virus s'échappent depuis la membrane par exocytose (Voir fig 15 C) (38) (39).

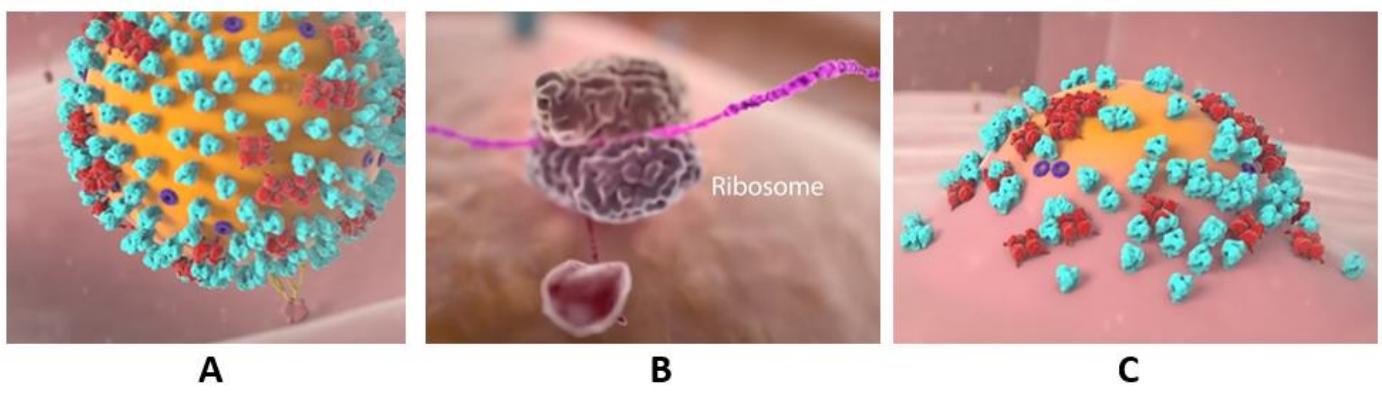


Figure n° 15 : L'interaction du SARS-CoV2 avec la cellule hôte humaine. (40)

3. Les variants.

La propagation du virus a entraîné diverses mutations de la souche native. Différentes bases de données référencent les virus en circulation :

- CoV-GLUE permet d'interpréter et d'analyser les séquences génomique des différentes mutations (disponible sur <http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk>).
- Gisaid étudie l'évolution planétaire du virus (41)

La mutation G614 de la protéine S est parmi les plus répandues dans le monde (voir fig n°21). On constate que ces nouvelles populations peuvent exister seules ou coexister avec d'autres variantes émergentes.

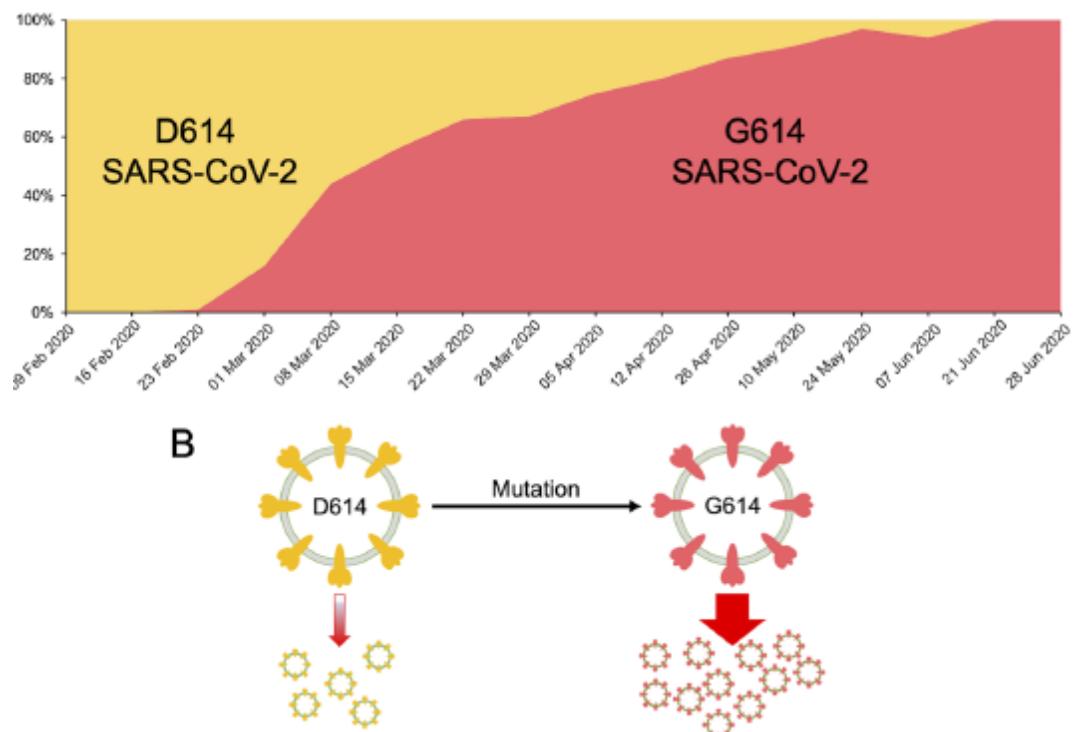


Figure n°16 : Graphique illustrant la montée croissante des variants D614 et G614.(34)

Le SARS est un virus qui, en théorie, à une capacité de mutation relativement limitée par une activité exoribonucléasique. Ces enzymes sont capables de corriger des erreurs liées aux processus de réPLICATION.(31) Mais la période du mois de février 2020 marque la plus forte mutation observée (voir fig n°16)(16).

Le virus D614 est la forme sauvage. La forme G614 est une autre lignée représentée par différents variants du SRAS-CoV-2 (voir l'annexe n°2).

La transformation de la forme D (contenant de l'acide aspartique) en forme G (contenant de la glycine) est une mutation faux-sens, modifiant ainsi la nature d'un acide aminé d'une protéine. Elle entraîne une transmission accrue du virus accompagnée d'une charge virale plus importante chez les patients COVID-19.

Ce nouveau virus à un potentiel de réplication plus élevé dans les voies respiratoires, il échappe mieux au système de neutralisation. En revanche, aucune surmortalité liée à une gravité clinique plus importante n'est constatée. (42)

Dès les premiers mois de l'année 2021 bon nombre de variants préoccupants de la lignée G614 ont fait leurs apparitions :

- Variant Alpha ou britannique, introduit en fin 2020 et majoritaire en mars 2021
- Variants Beta ou d'Afrique du sud et Gamma en circulation minoritaire début 2021
- Variant Delta ou Indien, apparition en mai 2021 puis majoritaire à 99% en été 2021
- Variant Omicron, présent à la fin d'année 2021 avec une diffusion évolutive
 - Sous lignage de ce variant observé : BA.1, BA.2 et BA.3(43)

Les souches de CoV diffèrent par leur affinité de liaison variable pour l'ACE2 humain (voir fig n°18). Ces variabilités sont à l'origine de modifications de capacité d'infection, de transmission et de pathogénicité du virus.

L'affinité de liaison de la protéine S du SARS-CoV-2 pour le récepteur humain est beaucoup plus élevée que celle des autres CoV. Comprendre le mécanisme détaillé de l'interaction RBD-ACE2 peut aider à prédire la génération de souches potentielles avec une pathogénicité et une transmissibilité accrue. Le développement de médicaments spécifiques aux mutations affectant l'affinité des RBD pourrait aider à la lutte contre la maladie.

Le RBD est la partie la plus variable du génome des CoV. La sélection naturelle à grandement affecté la création d'une liaison optimale entre le virus et sa cible. Cette variation d'affinité croissante est la conséquence de multiples changements d'hôtes. (29)

C. Clinique et symptomatologie.

1. Le diagnostic biologique.

Une étude regroupant plus de 70 000 personnes en Chine a conclu que le CoV humain peut se décliner sous 3 formes :

- Forme I : bénigne avec des manifestations ORL, fébricule parfois asymptomatique, c'est la forme la plus fréquente.
- Forme II : modérée avec atteinte respiratoire accompagnée ou non d'hypoxie
- Forme III : sévère avec une pneumopathie inflammatoire sévère : c'est « l'orage cytokinique ». Les symptômes observés ont lieu entre le 7^{ème} et 9^{ème} jour après la contraction du virus.

La propagation virale se fait principalement par les sécrétions, la génération d'aérosols et de gouttelettes respiratoires (jusqu'à 8 mètres pour un éternuement) et par contact direct avec les voies respiratoires supérieures. D'autres moyens de transmissions sont cités, comme un contact physique rapproché et durable d'au moins 15 minutes avec un cas contagieux.

Enfin il existe une possible transmission virale lors de l'utilisation de la chasse d'eau génératrice d'aérosols il est donc conseillé de rabattre la lunette des toilettes si possible et d'ajouter un surfactant de type ammonium quaternaire 15 minutes avant de tirer la chasse d'eau.

La période d'incubation varie de 2 à 14 jours avec un pic entre 3 et 7 jours. La période de latence est le stade où le virus est le plus contagieux. Cette période se situe entre 3 jours avant et 8 jours après le début des premiers symptômes. Une personne n'est plus contagieuse à partir du 8^{ème} jour après les premiers symptômes bien que le test PCR peut rester positif 4 mois. (44)

Les récepteurs de l'immunité innée sont stimulés avec des médiateurs pro-inflammatoires tel que les facteurs de nécrose tumorale (TNF) qui sont des cytokines présentes dans les sepsis, les IL, et les chemokines. Elles permettent d'attirer les PNN, monocytes et macrophages sur le site inflammatoire et peuvent déclencher dans certains cas un « orage cytokinique ». (45)

Plusieurs indicateurs biologiques permettent de diagnostiquer les formes III : on constate une élévation des D-dimères, signe d'un processus de coagulation, et un processus inflammatoire détectable par une augmentation du taux de protéine C-réactive (CRP) et une hyperferritinémie.

Tous ces marqueurs sont analysés dans un bilan sanguin plus complet pour élaborer le diagnostic via :

- une numération de la formule sanguine (NFS)
- un ionogramme sanguin
- une analyse de la fonction rénale et hépatique
- une analyse du taux de lactate déshydrogénase (LDH) qui permet de détecter d'éventuels tissus lésés
- une analyse des créatines phosphokinases (CPK) permet de détecter des troubles musculaires et notamment cardiaque (risque d'infarctus majoré par la contraction du CoV).

Dans 80% des cas il y a une quantité anormale de LT, LB, cellules NK et de leucocytes. (16)

2. Les signes cliniques généraux.

La contraction du virus est responsable de nombreux signes cliniques, multiples et variés. Un regroupement de 8 études Chinoises et 2 études Française nous permet d'observer une variation de fréquence entre ces symptômes (voir fig n°17).

TABLEAU 1 : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS ÂGÉS DANS LES 10 PRINCIPALES ÉTUDES

Études (effectif /âge médian ou moyen) Signes cliniques (%)	Godaert et al. (2) n=17 médiane 86.5 ans	Liu et al. (3) n=18 médiane 68 ans	Wang et al. (4) n=339 médiane 69 ans	Chen et al. (5) n=55 médiane 74 ans	Nui et al. (6) n=60 âge ND	Rui et al. (7) n=7 médiane 91 ans	Lian et al. (8) n=136 médiane 68.3 ans	Li et al. (9) n=204 médiane 68 ans	Li et al. (10) n=312 moyenne 69.2 ans	Annweiler et al. (11) n=353 moyenne 84.7 ans
Fièvre	76.5	77.8	92	94.1	78.3	100	54.4	78.9	80.2	56.1
Asthénie	58.8	11.1	39.9	9.1	23.3	14.3	17.6	15.2	26.6	52.7
Anorexie	ND	ND	27.8	0.7	ND	ND	ND	15.2	ND	ND
Atteinte des voies aériennes supérieures	ND	5.6	3.9	ND	ND	0	14	ND	ND	9.1
Toux	70.6	33.3	53	69.1	56.7	28.6	62.5	49	76.7	58.9
Encombrement bronchique	17.6	ND	27.5	ND	ND	57.1	36	18.1	21.5	23.2
Dyspnée	64.7	11.1	40.8	58.2	ND	14.3	12.5	31.9	53.5	39.9
Douleur thoracique	ND	ND	ND	1.8	ND	ND	ND	16.2	ND	ND
Diarrhée	35.3	ND	12.7	5.5	ND	0	ND	13.2	8	21.8
Nausées/vomissements	ND	16.7	3.8	1.8	ND	0	ND	ND	7	6.2
Chutes	23.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	18.7
Confusion	52.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	26.7
Vertiges	ND	ND	3.8	1.8	ND	ND	ND	ND	10.6	ND
Céphalées	ND	ND	3.5	5.5	6.7	ND	5.9	ND	9	ND
Myalgies	ND	ND	4.7	20	ND	ND	14.7	8.8	5.8	ND

ND : non disponible

Figure n°17 : Tableau synthétique des principaux symptômes imputables au covid chez les personnes âgées.(16)

L'analyse de ces données révèle une disparité des signes cliniques. Un signe est particulièrement significatif : la fièvre. L'asthénie, la toux et la dyspnée sont souvent constatés mais avec une fréquence hétérogène. La présence des données non disponibles nuance encore plus la nature des signes cliniques sémiologiques.

La dissémination virale est divisée par 4 grâce à la réalisation des tests antigénique et PCR. En effet un individu testé aura conscience des gestes à appliquer après son diagnostic. En revanche un patient asymptomatique peut avoir la maladie sans le savoir du fait de son état de santé stable. Il est plus contagieux du fait de son ignorance. Ce raisonnement explique en grande partie l'origine des phénomènes de cluster et de dissémination virale. (46)

Suivant la nature du support ou se dépose le virus, sa demi-vie est variable :

- Nulle sur le cuivre
- Une demi-journée sur l'inox et sur le polypropylène (composant du plastique)
- Environ 9 jours sur un substrat lisse

La plupart des signes cliniques sont :

- une toux associée parfois à une rhinopharyngite ou un syndrome pseudo grippal
- une alternance fièvre/hypothermie
- une perte de poids avec des atteintes gastro-intestinale
- une asthénie accompagnée ou non des céphalées
- des signes neurologiques avec une altération de l'état général (AEG)
- des signes de surinfections

Ces troubles peuvent entraîner des déshydratations à l'origine d'insuffisance rénale aigue fonctionnelle notamment chez les personnes âgées.

Des troubles plus graves peuvent être à l'origine de thromboses avec comme complications l'embolie pulmonaire et le syndrome coronarien aigu.

Le tropisme cardiaque du CoV peut engendrer une myocardite ou une péricardite. Le virus se loge dans les poumons et peut favoriser la survenue de surinfection par le pneumocoque. Une hémoculture est parfois nécessaire pour déceler un germe selon le tableau clinique. (34)

3. Le cas des personnes âgées.

Cette catégorie de personne a été la première touchée entre le 1^{er} mars 2020 et le 7 mai 2020 se traduisant par :

- 95 000 hospitalisations avec un âge médian de 72 ans.
- 16 000 décès représentés par 92% de plus de 65 ans et par 71% de plus de 75 ans.
- Un âge médian des décès de 84 ans dont 55% avec le sexe masculin
- 66 % des décès associés à une comorbidité. (47)

Le CoV est reconnu comme un facteur de décompensation à l'origine de cascades d'aggravation de l'état de santé et de la dépendance des personnes âgées.

Ces individus ont déjà une certaine sensibilité du fait d'un contexte assez fréquent de poly-pathologie traitée par une poly-médication.

Les rôles que les professionnels de santé peuvent avoir au quotidien dans le contexte d'une crise sanitaire s'articulent autour de la prévention :

- Contention veineuse en prophylaxie de maladies thromboemboliques accrues
- Déceler une anxiété ou un isolement
- Surveiller de manière quotidienne le transit, la diurèse et les douleurs
- Eviter les risques de fausses routes par trouble de la déglutition
 - Adapter les formes galéniques médicamenteuses
 - Promouvoir les soins de bouche

Il n'est pas recommandé d'arrêter les anticoagulants ou les antiagrégants plaquettaires si le covid est contracté du fait d'un rapport bénéfice/risque largement en faveur d'une protection vasculaire. (34)

4. L'atteinte respiratoire

a) L'entrée du virus via le système rénine angiotensine.

Le virus entre dans l'épithélium bronchique et alvéolaire en communiquant avec les récepteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine-2 (ACE2). Il n'existe pas à ce jour de données scientifiques qui liste des éléments capables de modifier l'expression de ces récepteurs.

La fumée de tabac a été récemment citée comme un facteur protecteur. Pourtant aucune étude n'a démontré une influence de ce paramètre sur le processus l'endocytose au sein des pneumocytes de type II. (48) (49)

Vue générale des interactions entre le SARS-CoV-2 et le système rénine-angiotensine-aldostérone survenant dans le cadre des infections COVID-19. ACE1, enzyme de conversion de l'angiotensine I ; ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine II ; ARAII, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

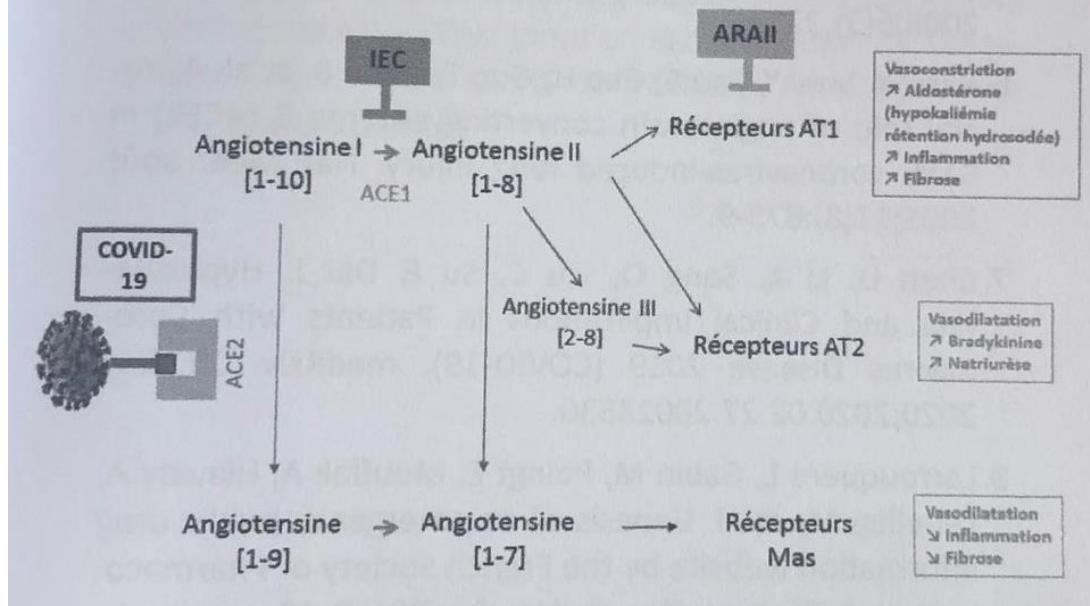


Figure n°18 : L'entrée du CoV via le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). (16)

Le virus interagit avec le SRAA (voir fig n°18). Certains médicaments traitant des troubles de la tension artérielle visent également ce système, ils sont par ailleurs très prescrits chez les personnes âgées. Les données concernant leurs utilisations chez une personne positive au COVID-19 sont positives et rassurantes vis-à-vis d'un risque accentué de morbi-mortalité. (50)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est une peptidase qui dégrade des peptides comme l'angiotensine II (ATII) en angiotensine. Ces deux peptides ont des propriétés opposées.

L'ATII à différentes fonctions :

- Vasoconstriction
- Pro-fibrosant
- Pro-inflammatoire
- Stimulation de la production d'aldostérone, qui est une hormone qui réabsorbe le sodium et excrète le potassium dans les urines. Elle régule ainsi la volémie.

Le SRAA est divisé en 2 systèmes (voir fig n°18) :

- Activateur : ATII / ACE1 / AT1 / aldostérone
- Inhibiteur : AT / ACE2 / Mas (51)

Le récepteur ACE2 est exprimé dans de nombreux organes : le cœur, les reins, les vaisseaux, le tractus digestif, les testicules, les voies ORL, et surtout dans les poumons. C'est une enzyme membranaire qui est la porte d'entrée du SARS-CoV-2.

Le récepteur ACE2 est un motif reconnu par la protéine Spike, ce qui permet au virus de rentrer dans la cellule. Son niveau d'expression tissulaire est lié à un risque de développement d'une forme sévère de COVID-19.

La liaison ACE2-virus diminue l'activité cellulaire de l'enzyme et aggrave indirectement les lésions inflammatoires induites par le virus par blocage de l'élimination naturelle de l'angiotensine II. (Voir fig n°18) Ce défaut d'élimination entraîne un auto entretien de libération de cytokines à l'origine de « l'orage cytokinique ».

Les sartans sont des antagonistes des récepteurs de l'ATII (ARAII). Ils peuvent améliorer les fonctions respiratoires en rétablissant un niveau d'expression normal d'ACE2.

Des pistes de traitements sont étudiées :

- Administration d'ACE2 soluble pour capturer le virus vivant et limiter la contamination tissulaire à titre préventif
- Activateur d'ACE2 : piste de la xanthénone qui est un antiparasitaire vétérinaire. La visée est ici curative en essayant d'agir aussi sur l'inhibition de l'angiotensine II. (52)
- Les IEC bloquent la synthèse d'ATII mais n'a aucun effet sur ACE2.(53)

Les sociétés savantes telles que la Société Française d'HTA et la Société Européenne de cardiologie recommandent de ne pas arrêter un traitement de fond instauré. Leurs argumentations vont également en faveur d'une éventuel effet préventif des IEC et ARAII sur le COVID-19.

Les derniers essais cliniques montrent un effet bénéfique des ARAII chez les patients hypertendus infectés. (54)

b) Le cas général.

Les atteintes pulmonaires dans le COVID-19 sont certifiées par de nombreuses études. La clinique est due à une réaction inflammatoire étendue au niveau bronchoalvéolaire et à une vasodilatation capillaire pulmonaire.

Cette inflammation diminue les capacités ventilatoires des poumons diminuant ainsi la fraction alvéolaire en oxygène.

Cela se traduit par une dyspnée d'effort ainsi qu'une toux fébrile. D'autres signes peuvent s'apparenter à une infection parenchymateuse accompagnée de crépitements bilatéraux.

Des signes de détresse respiratoire peuvent apparaître et se regroupent en 3 symptômes : cyanose, polypnée et sollicitation des muscles accessoires. (55)

Concernant le diagnostic de certitude par imagerie médicale, la radiologie thoracique à de mauvaises performances. La référence selon la Société Française de Radiologie est le scanner thoracique qui permet de déceler des faux négatifs et ainsi de ne pas passer à côté d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombo-embolie veineuse.

Pour résumer, un tableau clinique de pneumopathie infiltrative est présent et évolue rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë associée ou non à une coagulation vasculaire pulmonaire.

Les formes graves relèvent d'une immunopathologie viro induite sous forme de réponse inflammatoire excessive responsable de la lésion d'organes. (16) (56)

c) Le cas du SDRA.

Le SRAS-CoV et le MERS-CoV peuvent engendrer dans les cas les plus graves le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la défaillance multi viscérale pouvant entraîner la mort de l'individu. La prise en charge de ce syndrome a nettement été amélioréE depuis l'épisode de la grippe Espagnole.

Ces formes pulmonaires sévères sont présentes chez 15% des personnes infectées et un tiers de ces cas nécessite un protocole de réanimation.

La mortalité peut atteindre dans ce cas environ 30% des moins de 60 ans et 75% des plus de 80 ans. La létalité globale, qui a été surestimée au début de la pandémie, a été réévaluée à 0,7% par l’Institut Pasteur. (57)

Ce syndrome est la conséquence d'une réponse inflammatoire pulmonaire qui est un processus physiologique. Le corps cherche l'évitement du pathogène mais des dommages collatéraux peuvent être également produits.

Ici ? c'est le cas avec une réponse inflammatoire massive et dérégulée qui altère la membrane alvéolo capillaire qui peut être à l'origine de l'œdème alvéolaire lésionnel. Le SDRA est cliniquement une inflammation pulmonaire auto-amplifiée incontrôlée.

L'échange gazeux qui s'effectue entre les sacs alvéolaires et les capillaires pulmonaires est modifié. Il est altéré et la compensation par oxygénothérapie est difficile. L'agression de cette interface peut induire des séquelles chroniques par la perte de l'élasticité pulmonaire. (16)

5. L'atteinte neurologique

a) Le NEUROCOVID

Les atteintes neurologiques sont plus ou moins soutenues par les articles scientifiques. Le virus possède un tropisme neurologique très probable mais les mécanismes direct de toxicité neurologique ainsi que les mécanismes indirects (« orage cytokinique », iatrogénie, réaction inflammatoire) ne sont pas encore pleinement élucidés.

Il semble que dans la majorité des cas, les complications centrales arrivent après les complications d'origines périphériques. La dissémination virale se fait très probablement du système nerveux périphérique au système nerveux central.

Les cas de NEUROCOVID sont plus rarement diagnostiquées et sont responsables de :

- Céphalées, vertiges
- Encéphalites et plus rarement les neuropathies
- Trouble du goût et anosmie, surtout chez les jeunes(58)

La prévalence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques dans le contexte d'un patient COVID est située entre 2,5 à 5%. Ces AVC sont influencés par un mécanisme d'hypercoagulabilité. (59)

Le trouble des sens est provoqué par l'atteinte des nerfs crâniens. On constate dans près de 85% des cas des troubles olfactifs ou gustatifs. La récupération peut parfois prendre plusieurs semaines voir plusieurs mois dans le contexte de COVID long que nous aborderons par la suite. (60)

b) L'impact psychologique

Diverses restrictions ont été mises en place pour lutter contre la COVID-19. L'état de bonne santé, comprenant la santé mentale définie par l'OMS, s'est dégradé en constatant une hausse des dépressions et des troubles anxieux.

Les activités sportives et les échanges sociaux ont permis de limiter ces impacts négatifs sur la société.

Les principaux symptômes observés varient selon l'intensité et la durée du stress développé par la personne. Le temps passé devant les écrans et la consommation de certaines substances ont augmenté. La diminution de la contamination virale est un enjeu majeur mais des dispositions comme le confinement doivent être utilisées de manière exceptionnelle au vu de ses conséquences néfastes.

Ces mesures contraignantes et la peur de la maladie face aux accès limités aux soins ont été délétères d'un point de vue notamment psychiatrique. Les décisions ont parfois été éthiquement discutables comme une priorisation de certains patients vis-à-vis des capacités limitées d'accès aux soins.

L'ensemble de la population, quelque soit sa situation sociale, a potentiellement été affectée. Les jeunes sont particulièrement sensibles avec un accès aux établissements scolaires limité. Les classes sociales les plus précaires sont les plus touchées. (61)

A l'échelle de l'individu, il y a deux catégories de facteurs de vulnérabilité :

- Intrinsèques qui dépendent de la personne : investissement dans les relations sociales, pratique d'une activité physique, structurer ses activités, son alimentation et le rythme éveil/sommeil.
- Extrinsèques, non dépendante de la personne : caractéristiques du logement, posséder un espace extérieur, la durée du confinement, et les diverses situations socioprofessionnelles. (62)

6. L'atteinte cutanée.

Ce type de lésions reste en grande partie à démontrer. Ce sont les cas les plus rares et les plus tardivement observés. Le lien entre ces atteintes et le COVID n'est pas encore formellement établi. Les lésions sont de nature multiples :

- Engelures érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses. Elles touchent surtout les orteils et les doigts.
- Eruptions urticariennes ou vésiculeuses au tronc
- Lésions ischémiques voire nécrotiques (63)

7. Le COVID long.

Des symptômes persistent plusieurs mois après la contraction du SARS-CoV-2 : c'est le covid long. Il concerne principalement des troubles des sens :

- Anosmie : perte de l'odorat par la lésion de la muqueuse
- Agueusie : perte du goût quantitative, la dysgueusie est un trouble qualitatif
- Parosmie : confusion des odeurs, remplacement d'une odeur agréable par une odeur fétide.

Les cas symptomatiques de COVID ont un risque de développer ces troubles dans 30 à 80% des cas. Ces troubles durent en général une dizaine de jours mais dans 10% des cas ils durent plusieurs mois.

La principale limite du traitement du COVID long est le manque d'information concernant son tropisme exact au niveau ORL. On ne sait pas si le virus s'arrête à l'épithélium olfactif, ou s'il y a également une atteinte neuronale.

Des pistes médicamenteuses sont à l'essai mais le plus pertinent à l'heure actuelle est la rééducation olfactive composé de 4 molécules à odeurs fortes :

- L'alcool phénylethylique dans l'huile essentielle de rose
- L'eucalyptol dans les huiles essentielles d'eucalyptus
- Le citronellal dans huile essentielle de citron
- L'eugénol dans l'huile essentielle de clou de girofle

Le protocole doit se réaliser sur une durée minimale de 12 semaines avec une inhalation sèche de 15 secondes 2 fois par jour. (64)

D'autres symptômes sont également recensés d'un point vue multi viscérales du fait de la présence du récepteur d'entrée du SARS-CoV-2 dans divers tissus : le récepteur ACE2. Plusieurs troubles sont cités : essoufflement, céphalées, articulaires et insomnies. L'OMS va établir des modalités pour la gestion de cette nouvelle pathologie chronique.

La plus grande partie reste inconnue, il faut encore parfaitement définir cette situation, trouver les diagnostics, déterminer la durée et la gravité des séquelles et enfin trouver des traitements.

Les professions de santé sont dans une posture difficile pour venir en aide à leurs patients à l'heure où la vaccination semble être devenue l'objectif immédiat. Il faut donc être à leur écoute pour éviter de leur laisser un sentiment d'ignorance ou de diminution. (65)

D. Les traitements.

1. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les AINS n'agissent pas directement sur le processus pathologique. Ils bloquent une enzyme, la cyclooxygénase, capable de transformer l'acide arachidonique en prostaglandines. Le but est de stopper les symptômes inflammatoires tels que la fièvre, la douleur ou la rougeur. Ces molécules modifient en revanche l'action des polynucléaires neutrophiles pouvant impacter la rapidité de guérison vis-à-vis d'un pathogène.

Les données rétrospectives et expérimentales sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'AINS ou d'acide acétylsalicylique (ASA). Le paracétamol est privilégié aux AINS quand la délivrance du médicament antalgique se fait sans ordonnance et de manière ponctuelle. Environ 20% des médecins ne sont pas au courant de cette prise d'AINS par leurs patients.(66)

Le principal argument contre l'utilisation des AINS est le possible retard au diagnostic et donc de la prise en charge de la maladie. Ce retard s'explique par un dépistage moins intuitif de la part des patients en cas de symptômes atténués.

L'utilisation de ces molécules par voie parentérale est fortement déconseillée en cas d'atteinte respiratoire sévère. En effet, le risque de développer un infarctus du myocarde (IDM) ou un AVC augmente dans ce cas. Par conséquent, et ce d'une manière générale, la voie *per os* est à privilégier avec la dose minimale efficace sur une durée la plus courte possible.

Pour finir, l'interruption d'un traitement par AINS au long court dans le cadre du traitement d'une pathologie chronique doit s'étudier de manière pluridisciplinaire. (67)

2. La corticothérapie.

Cette classe médicamenteuse est un dérivé de synthèse du cortisol, une hormone stéroïde endogène.

Cette hormone est naturellement sécrétée par les glandes surrénales. Elle possède des propriétés anti inflammatoires régulant ainsi de nombreux mécanismes immunitaires tel que les processus de phagocytose ou de synthèse de messagers tel que l'histamine.

Son mécanisme d'action permet de bloquer la phospholipase A2 nécessaire à la production de médiateurs de l'inflammation : les prostaglandines et les leucotriènes. Les corticoïdes ont également une action immunosuppressive par :

- Blocage de l'immunité cellulaire et inhibant la sécrétion de cytokines diminuant ainsi le taux de LT.
- Blocage de l'immunité humorale en inhibant la sécrétion d'IL, diminuant ainsi le taux de LB et par conséquent d'Ig. (68)

L'étude du mécanisme d'action des corticoïdes permet de comprendre la corrélation entre leur utilisation et l'augmentation du risque de coïnfection virale (type herpes, zona, hépatite B) et bactérienne qui est alors multiplié par 2. (69)

L'utilisation de corticoïdes au cours des épidémies du XXème siècle n'a pas montré de bénéfices liés à leurs usages. Les différentes études montraient une augmentation des durées d'hospitalisation ainsi qu'un recours plus fréquent à la ventilation mécanique. (70)

L'étape charnière de l'utilisation de corticoïdes est liée à l'étude RECOVERY pendant l'été 2020. Les essais randomisés sous dexaméthasone à 6mg /jour montrent des effets bénéfiques avec une baisse de mortalité de 20% au 28^{ème} jour d'étude. (71) (72)

Les recommandations de l'OMS imposent un traitement allant de 7 à 10 jours pour les formes sévères avec plusieurs molécules au choix :

- Dexaméthasone à 6mg/jour
- Hydrocortisone à 150 mg jour
- Méthylprednisolone à 40 mg/jour
- Prednisolone à 40 mg/jour

A ce jour le traitement de référence du covid-19 est la corticothérapie ainsi qu'un traitement symptomatique incluant l'oxygénothérapie.

La corticothérapie ne doit pas être arrêtée dans le cadre d'une pathologie chronique préexistante sous réserve d'observer une flambée de cette maladie.

Le risque principal est d'induire une insuffisance surrénalienne par retro contrôle positif de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une réévaluation du bénéfice/risque des traitements doit être faite par le médecin. (16)

3. Le traitement symptomatique

Cette nouvelle pandémie a surpris l'ensemble du corps médical. Les premiers traitements reposent sur une prise en charge symptomatique de la maladie. Cette première approche repose essentiellement sur l'utilisation des anticoagulants, la corticothérapie et la ventilation à haut débit.

La prescription d'AINS ou de corticoïdes n'est pas CI avec la pandémie de SARS-CoV-2. L'utilisation de ses molécules repose sur une certaine prudence ainsi que sur l'application des bonnes indications thérapeutiques prenant en compte « l'orage cytokinique » provoqué par l'hyperactivation des macrophages alvéolaires. Pour les formes de COVID nécessitant une hospitalisation ou une oxygénothérapie, le recours aux corticoïdes comme la dexaméthasone est recommandé après réévaluation du rapport bénéfice/risque. (Voir fig n°19).

Le traitement par oxygène est instauré s'il y a des dyspnées ou si la saturation de ce gaz dans le sang est inférieure à 92%. Le traitement sera poursuivi jusqu'à un objectif de saturation située à 94-95%.

Si le patient présente une polypnée, un syndrome fébrile ou ne s'hydrate plus, une compensation par mise en place d'une hydratation veineuse sera nécessaire, et éventuellement, selon les cas, arrêter certains traitements comme les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans.(16)

Une éviction de tout traitement administré par aérosols est systématique sauf si cela n'est pas possible. (16)

4. Les molécules à l'étude contre le virus.

a) L'étude de différentes molécules curatives

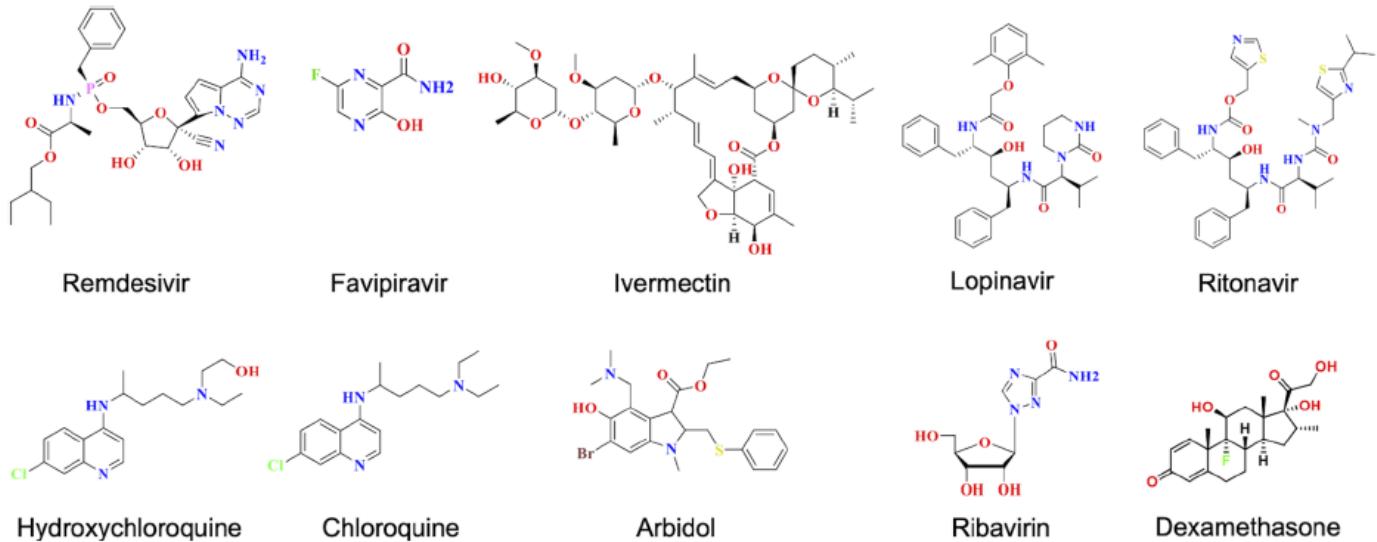


Figure n°19 : Les structures moléculaires des principaux candidats-médicaments contre la COVID-19.(34)

Le traitement prophylactique est représenté par le vaccin. Mais les études actuelles se tournent également vers des traitements curatifs encore en stade de développement pour la plupart en *in vitro*.

Certains antiviraux sont testés pour leurs capacités à inhiber l'entrée du virus dans les cellules. C'est le cas des dérivés de la chloroquine dont l'hydroxychloroquine, et l'arbidol, utilisé en Chine et en Russie qui bloque la fusion des membranes.

L'utilisation d'hydroxychloroquine au court des derniers essais comparatifs avec tirage au sort concluent à une non efficacité de la molécule sur les CoV.

Ce médicament peut-être délétère de 2 façons :

- Sur le plan cardiaque du fait de sa capacité à allonger l'intervalle QT nécessitant parfois un électrocardiogramme (ECG) pour prévenir toute complication liée à des cardiopathies.
- Sur ses nombreuses CI avec des médicaments fréquemment utilisés tel que le citalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone ou les patients atteints de rétinopathies.

Un traitement contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) permet de bloquer la réplication virale. Le lopinavir (voir fig n°19) a été testé mais sans efficacité démontrée. Le ritonavir a des résultats encourageant selon l'étude DISCOVERY (NCT04315948).

Puis il y a eu le favipavir, premier traitement anti-covid reconnu en Chine en mars 2020 et le remdesivir. Tous deux ont la capacité de bloquer l'ARN polymérase. Le remdesivir, un traitement contre le virus Ebola est étudié en double insu avec un groupe placebo. Il a montré une relative efficacité in vitro contre le MERS du singe.

Après l'administration de ces 2 médicaments, il a été observé une diminution de la durée d'hospitalisation de 4 jours chez l'homme. Le risque de mortalité n'a cependant pas été impacté. Ils semblent donc être les traitements les plus efficaces d'un point de vue curatif à l'heure actuelle. (73) (74)

La dernière grande indication thérapeutique à l'étude est l'immunomodulation. Les corticoïdes ayant démontrés une certaine efficacité, les chercheurs se sont penchés sur d'autres molécules capables de contenir « l'orage cytokinique » présent dans les atteintes pulmonaires sévères. Par exemple, la colchicine et des Ac sont capables de bloquer les cytokines. Les résultats observés n'ont pas été confirmés par d'autres études.

La tentative d'introduction de l'ivermectine, un antiparasitaire, est un énième exemple de molécule à qui on a attribué des vertus contre le SARS-COV-2. La plupart des études scientifiques sont discutables d'un point de vue méthodologique. Si on s'intéresse aux détails, on constate de nombreuses anomalies ainsi qu'une certaine inefficacité d'action face au virus ciblé.

L'étude randomisée en double aveugle est le meilleur schéma d'étude clinique possible. Elle permet de comparer plusieurs « bras » face au placebo.

Elle doit être multicentrique et applicable à l'international. Les essais doivent se faire avec des analyses intermédiaires et être adaptatifs, le tout avec le moins de biais possible.

Or, le double aveugle n'est pas réalisable compte tenu du nombre important de sous populations et de la quantité de bras à tester. Les études actuelles se font donc majoritairement en ouvert.

C'est pourquoi les essais DISCOVERY et SOLIDARITY, qui sont des études Françaises et de l'OMS, ont permis d'arrêter les « bras » hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir en juillet 2020.(75)

Les différentes études convergent vers la même conclusion. Pour élaborer un traitement pertinent, il faudra s'inspirer des symptômes cliniques observés :

- Il y a un déficit en production d'interféron avec parfois la présence d'Ac anti-interféron. Un traitement possible est l'utilisation d'interféron en intra nasal
- « L'orage cytokinique ». Une piste de soin possible est l'administration d'Ac monoclonaux. Ce sont des Ac clonés qui agissent contre une pathologie spécifique. (16)

b) Le cas du molnupiravir.

Egalement appelé MK-4482 ou Lagevrio® cette molécule avait comme indication le traitement de la grippe et de l'hépatite C. Son utilisation fait suite à une étude qui a aboutie à un non recours d'hospitalisation de 25 patients sur un groupe de 400 individus. L'étude a été stoppée à mi-parcours du fait de ses résultats satisfaisants.

Son mécanisme d'action repose sur une inhibition de la réplication virale. Une accumulation d'erreurs est provoquée par perturbation des mécanismes de réplication du génome SRAS-CoV-2.

Il entre dans le protocole de prise en charge symptomatique du COVID-19 de forme légère à modérée. Il doit être pris dans les 5 premiers jours qui suivent les symptômes.

Sa prescription et sa délivrance sont très réglementées du fait d'une quantité limitée de traitement.

Il n'existe que 50 000 doses disponibles en France et 10 doses sont nécessaires par patient, soit 5000 traitements complets pour 3 indications particulières :

- Patient sous immunosupresseurs
- Patient à fort risque d'hospitalisation
- Patient non répondant aux vaccins, donc à visée complémentaire (76) (77)

Ce traitement qui était préconisé en cas de non recours possible aux Ac monoclonaux s'est vu refusé son autorisation d'accès précoce en France. La commission de transparence n'a pas donné d'avis positif à sa dispensation en officine de ville.

La HAS a argumenté en précisant que les éléments indispensables au code la santé publique ne sont pas au complet et que cette autorisation est différée du fait de la présence d'une autre thérapie adaptée. (78)

c) La thérapie dans la nature.

Des remèdes naturels sont également cités dans les revues scientifiques. La majorité de ces composés naturels sont utilisés en Inde :

- Propolis d'abeille : elle contient de l'ester phénéthyllique qui entre en interaction avec l'ARN viral bloquant ainsi sa réplication.
- *Tinospora cordifolia* : immuno-modulatrice et stimule les macrophages du système immunitaire.
- *Withania somnifera* ou Ashwagandha nommé le ginseng indien. (Fig n°20)



Figure n°20 : Illustration de *Withania somnifera* ou ginseng indien. (79)

Le ginseng indien est reconnu dans l'Ayurveda pour ses propriétés anti-oxydantes, anti inflammatoires et immuno-mudulatrice. L'Ayurveda est une forme de médecine traditionnelle en Inde. Cette plante contient de la withanone qui contrôle l'entrée du SARS dans les cellules en accostant le complexe RBD-ACE-2. (34)

d) Les thérapies autorisées en France.

La thérapie venant en relais du molnupiravir est le RONAPREVE® ou REGEN-COV® autorisée depuis le 15 mars 2021 avec une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). C'est une association d'Ac monoclonaux casirivimab/imdevimab utilisée chez les patients hospitalisés qui nécessitent une oxygénothérapie et qui ne synthétisent pas d'Ac contre le SARS-CoV-2.

Il agit par liaison à la protéine Spike du virus en inhibant sa capacité d'adhésion et de pénétration dans la cellule saine. Ce médicament n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais est concerné par un dispositif d'accès précoce depuis le 4 août 2021 à la suite de l'étude RECOVERY.(80)

La dernière autorisation en date concerne la bithérapie par Ac monoclonaux du laboratoire AstraZeneca via le dispositif EVUSHIELD®. Il est composé d'une combinaison de tixagévimab/ cilgavimab ayant une autorisation d'accès précoce par la HAS depuis le 10 décembre 2021. L'indication principale est la prophylaxie de l'infection virale chez les personnes majeures susceptibles de non réponses à la vaccination. (81)

E. Les vaccins contre la COVID (Europe et EMA)

1. Généralités

Les modèles mathématiques prédisent une immunité de groupe quand au moins la moitié de la population est infectée. Au début de l'épidémie on comptait 7 morts pour 1000 personnes infectées. Cette théorie serait donc catastrophique sans l'approche de la vaccination.

Les réactions immunitaires vis-à-vis du SARS-CoV-2 sont partiellement connues. On sait toutefois que la glycoprotéine S est un déterminant antigénique qui est à l'origine des deux types de réponse immunitaire :

- Cellulaire, par activation des LT
- Humorale, avec la production d'Ac neutralisant qui empêche la fixation du virus sur la cellule hôte

Le 11 août 2020, le premier vaccin contre le SARS-CoV-2 voit le jour en Russie avec le Spoutnik V. Plus de 150 candidats vaccins ont ensuite été recensés à l'automne. Ils sont de différentes natures (voir fig n°21) :

- à acide ribonucléique messager (ARNm)
- à vecteur viral
- à fraction protéique contenant des protéines purifiées de SARS-CoV-2
- au SRAS-CoV-2 atténué ou inactivé (82) (83)

Platform	Total no. of vaccine candidates	No. of vaccine candidates in clinical trials
RNA-based	22	6
DNA-based	14	5
Recombinant protein subunit-based	56	15
Inactivated virus	15	7
Virus-like particles	16	2
Replicating viral vector	17	4
Non-replicating viral vector	19	9
Live attenuated virus	3	0
Replicating bacteria vector	1	0
T-cell based	1	0
Total	164	48

Figure n°21 : Synthèse des vaccins candidats et des vaccins en essais clinique le 12 Novembre 2020, OMS.(34)

Moins d'une cinquantaine d'entre eux ont été testés chez l'Homme et seulement une dizaine a aboutis en phase 3 clinique. Les principaux pays impliqués sont les Etats-Unis, la Chine, la Russie et l'Angleterre. (16)

Les vaccins sont une denrée rare et il faut pouvoir prioriser les soins en identifiant des personnes avec des facteurs de risques :

- Le diabète de type 2, le surpoids
- L'âge
- Les maladies cardiovasculaires

Puis viennent ensuite d'autres facteurs de risques à prendre en compte comme les personnes immunodéprimées, le sexe (70% des cas positifs sont des hommes), et les maladies broncho-pulmonaires.

Un schéma vaccinal complet existe avec une seule dose de vaccin sur présentation d'un test de réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR) positif datant de plus de 2 mois. Ce premier vaccin aura ainsi un rôle de rappel suite à la primo-infection prouvée par le test.

Au vu des évolutions récentes concernant la stratégie vaccinale, une nouvelle dose sera recommandée à 6 puis à 5 mois après l'injection de rappel.

A la suite des mesures exceptionnelles relatives au confinement de l'année 2020, le gouvernement Français a instauré de nouvelles recommandations suite à l'accès des traitements face au virus.

Ainsi le 15 septembre 2021, la vaccination est devenue obligatoire pour toute personne travaillant en contact avec des personnes à risques. (84)

2. Le cas de la contre-indication.

a) Les raisons

Comme tout traitement, l'éligibilité à la vaccination possède de nombreuses contre-indications. A la suite d'une consultation médicale, un justificatif peut être délivré sous forme de certificat médical. Les maladies auto-immunes comme la SEP ne sont pas une CI à la vaccination.

Le journal officiel du 8 aout 2021 a publié un décret listant ces situations exceptionnelles dispensant de la vaccination :

- Allergie à l'un des constituants du vaccin, surtout le polyéthylène glycol (PEG)
- Anaphylaxie après la 1^{ère} dose sur avis allergologique
- Effets indésirables majeurs suite à la première dose, comme le syndrome de Guillain-Barré
- Le syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) ou Kawasaki-like.
- Episode de thrombose ou thrombocytopénie à la suite d'un vaccin à vecteur viral
- Le syndrome de fuite capillaire avec les vaccins à vecteur viral
- Traitement sous Ac monoclonaux anti SARS-CoV-2.
- Myocardites et péricardites évolutives avant vaccination. (85)

Un certificat médical de CI peut être présenté à chaque endroit où le passe sanitaire est demandé via un formulaire spécifique.(85)

3. La femme enceinte.

La vaccination est désormais possible dès le 1^{er} trimestre de grossesse. (85) Les recommandations actualisées du 15 septembre 2021 suggèrent 3 vaccins accessibles pour les femmes enceintes françaises. Il y a d'une part les 2 vaccins composés d'ARNm COMIRNATY® du laboratoire Pfizer&BioNTech et SPIKEVAX® de Moderna. Et d'autre part un vaccin à vecteur viral, le VAXZEVRIA® du laboratoire AstraZeneca. Les vaccins à ARNm restent les plus recommandés.

L'information génétique ne possède pas de mécanisme de réplication, il n'existe donc pas de risque infectieux vis-à-vis de l'embryon ou du fœtus par le SARS-CoV-2.

Il n'y pas de données disponibles concernant les études cliniques autour du vecteur viral sur l'animal. En revanche pour les vaccins à ARNm contre la COVID-19, les études de foetotoxicité et de tératogénicité ont été réalisées et sont favorables à leurs utilisations.

Parmi les femmes vaccinées au cours de leur 1^{er} trimestre, aucune corrélation ne semble lier la vaccination avec les risques de fausses couches ou de malformations. Le vaccin est bien toléré ; qu'il y ait une grossesse ou non, il induit une réponse immunitaire identique.

Plus de 35 000 femmes ont ensuite été suivies après l'accouchement dans une étude américaine. Aucun décès néonatal n'est à ce jour déclaré.

Aucun signal d'alerte n'a été reporté mais un suivi plus long des femmes vaccinées en début de grossesse est nécessaire pour exclure définitivement un potentiel risque sur la grossesse et son suivi. (86)

Ces 3 vaccins n'auront pas d'impact sur la conception d'un enfant. Si une grossesse survient après la 1^{ère} dose il faut rassurer la patiente. De plus le rappel peut s'effectuer indépendamment du nombre de semaines d'aménorrhées (SA). L'étude de données expérimentales montre tout de même un cadre de vaccination optimal afin de minimiser les risques sur l'enfant à naître :

- L'injection d'un vaccin à ARNm est à privilégier
- Après 10 SA, évitant l'injection au cours de l'organogénèse
- Avant 20 SA pour protéger la future mère au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse

Aujourd'hui aucun élément, sauf CI, ne nous empêche de vacciner une femme enceinte notamment en cas de facteurs de risques comme le surpoids, l'hypertension ou le diabète.

Pour finir sur l'allaitement, les données recueillies regroupant 4 000 femmes concernées et vaccinées sont rassurantes quant à l'innocuité de cette pratique. Le vecteur viral et l'ARNm ne sont pas infectant pour l'enfant allaité car ils sont dénués de passage systémique, il est par conséquent impossible que ces éléments se transmettent par le lait.(87)

4. L'utilisation de vaccins à vecteurs viraux

Les vaccins utilisés dans la lutte contre le virus sont des vaccins à vecteurs viraux non réplicatifs. Aucun adjuvant n'est utilisé. Il s'agit des vaccins des laboratoires CanSino Biological, AstraZeneca, Johnson&Johnson et Spoutnik V (voir annexe n°3).

Les vaccins à vecteur viral peuvent également être réplicatifs, le premier à avoir été autorisé est celui contre le virus Ebola produit par le laboratoire Merck. Ce vaccin est utilisé depuis 2018 en République démocratique du Congo. La différence entre ces deux types de vaccins réside dans la capacité du vecteur, le microorganisme, à être capable ou non de multiplier l'ARN viral par sa propre machinerie cellulaire.

Ces vaccins ont un fort pouvoir immunogène mais leur efficacité peut être affaiblie par un contact préexistant avec le vecteur viral employé. Une immunité peut être déjà acquise contre ce dernier, entraînant sa destruction et empêchant ainsi l'entrée du principe actif dans les cellules. (Voir fig n°22)

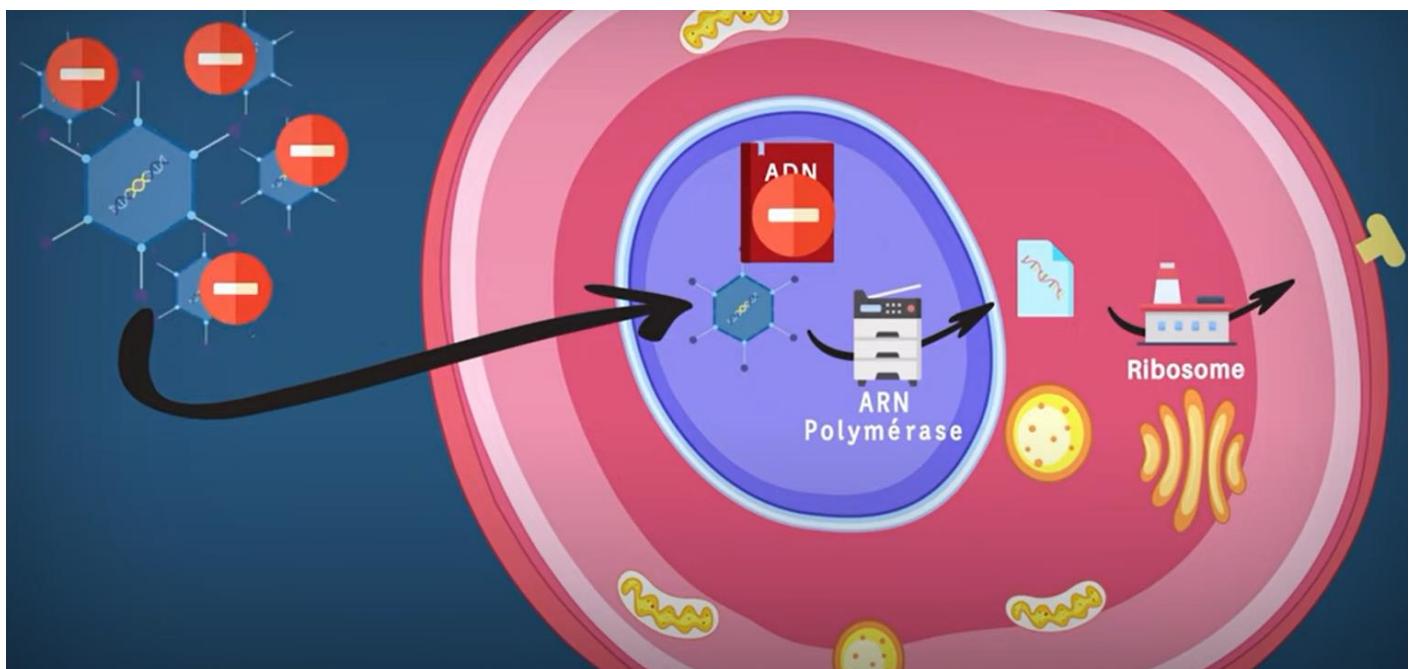


Figure n°22 : Le mécanisme d'action des vaccins à vecteurs viraux non réplicatifs.(88)

L'adénovirus est traité pour être incapable de se multiplier (voir fig n°22). Puis on ajoute dans son ADN une autre séquence capable de coder pour la protéine S du coronavirus. Quand il est injecté, il va entrer dans le noyau de la cellule.

Avec son code génétique modifié il délivre l'information nécessaire pour la fabrication de la protéine S. Aucune interaction n'est faite avec l'ADN cellulaire. L'information est ensuite transcrive via l'ARN polymérase puis traduite par les ribosomes en protéine Spike. Ces protéines synthétisées sont ensuite présentes sur la surface de la cellule ou dispersées dans le milieu extracellulaire.

La population cible de ces vaccins était initialement prévue à partir de 18 ans en février 2021 puis est passée à un âge minimum de 55 ans un mois plus tard.(89)

L'institution Française Pasteur était quant à elle sur la piste d'un vecteur constitué du virus de la rougeole contenant une particule virale sans génome.

Cette technologie se nomme un vaccin à pseudo particule virale et elle est ici dirigée contre la protéine S du SARS-CoV-2. (16) (90)

a) Le vaccin du laboratoire AstraZeneca Oxford

C'est un vaccin à vecteur viral nommé VAXZEVRIA®. Il est composé d'un adénovirus de chimpanzé non réplicatif (vecteur viral) contenant le gène codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV 2. L'utilisation d'un vecteur viral provenant naturellement d'un autre hôte permet de diminuer le risque d'inefficacité du traitement. En effet, il y a peu de chance qu'une personne vaccinée ai déjà appris à se défendre contre ce type de virus étranger. Concernant le vaccin Spoutnik V se sont deux adénovirus humains différents qui sont injectés à 21 jours d'intervalle.(91)

L'information génétique n'a pas été modifiée pour préserver la stabilité de la protéine. Le vaccin utilise une technique de souche virale génétiquement modifiée. Cet adénovirus n'est pas pathogène. Et il est non réplicatif, il est donc dépourvu de pouvoir infectieux.(16)

Depuis le 19 mars 2021 son utilisation est réservée aux personnes de plus de 55 ans. Il contient 8 à 10 doses de 0,5 mL par flacon. La dose de rappel s'effectue entre le 4^{ème} et la 12^{ème} semaine après la primo-vaccination. Le rappel peut également se faire avec les vaccins à ARNm. Son administration est en intramusculaire (IM) strict dans le muscle deltoïde comme pour tous les autres vaccins anti COVID.

Il se conserve 6 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C, et 12 heures jusqu'à 30°C quand le flacon n'est pas ouvert. Après ouverture il se conserve 6 heures à température ambiante et 48 heures au réfrigérateur. Il ne doit pas être congelé ni exposé à la lumière directe.

L'aspect doit être vérifié avant chaque injection. Il n'y a pas de particules, la coloration est une suspension incolore/brunâtre d'aspect faiblement opaque. Il ne faut pas secouer ni diluer cette suspension. Le flacon devra être jeté si l'un des critères cités précédemment n'est pas respecté.(92)

b) Le vaccin du laboratoire Janssen, Johnson & Johnson (J&J)

Le vaccin du laboratoire Janssen Ad26.CoV2.S devait être administré en dose unique. Son efficacité étant non démontrée contre le variant Delta, la HAS recommande donc un rappel par un vaccin à ARNm 4 semaines après la primovaccination.(93) Son dossier clinique stipule une diminution de 66,9% du risque de développer une forme de COVID-19 sévère. De plus, les études cliniques ont notifié 2 cas d'hospitalisations pour formes de COVID sévère 14 jours après la vaccination.

Les EI sont 2 à 4 fois plus fréquents que ceux du groupe placebo. Les plus fréquents sont des douleurs au site d'injection, une fatigue, un syndrome grippal des myalgies et des nausées. L'EMA conclue à une efficacité de ce vaccin en étudiant la balance bénéfice/risque malgré un risque faible d'EI grave de thrombopénie et de la formation de caillots sanguins.

Cependant, des données font défauts comme :

- L'efficacité sur la mortalité
- L'impact sur la transmission
- Le suivi de l'étude, qui est de seulement 2 mois et qui n'évalue pas la persistance de l'efficacité vaccinale sur le long terme (90)

Un flacon contient 5 doses de 0,5 mL. La solution doit être incolore ou légèrement jaunâtre. Le vaccin est réservé aux personnes majeures de plus de 55 ans. (94)

5. L'utilisation de vaccins à acides nucléiques

Les vaccins à acides nucléiques sont constitués de 2 types de vaccins. Ce procédé a été initié dans les années 90.

D'une part les vaccins à ADN. Ils sont composés d'un plasmide purifié circulaire qui contient une portion du gène nécessaire à la production d'une protéine immunogénique. Elle est ensuite exprimée via les cellules transfectées.

Il n'a pas encore été montré de résultats probants chez l'homme à cause d'une faible immunogénicité. Toutefois sa sécurité et son efficacité ont été démontrés sur les modèles animaux.

D'autre part, les vaccins à ARN linéaires. Ils portent l'information pour l'élaboration d'un Ag donné. Une couche lipidique enveloppe le message pour être plus facilement intégré dans les cellules et ensuite être adressé aux ribosomes.

La production de ce type de vaccin nécessite une étape supplémentaire vis-à-vis des vaccins à ADN. Cette étape est la transcription enzymatique d'un ARNm à partir d'un ADN plasmidique. Les résultats sont encourageants sur l'animal pour la lutte contre le VIH, Zika et la grippe. (16)

a) Le mécanisme d'action de vaccins à ARN

Le but est d'introduire l'ARNm dans les cellules du corps humain. Cet ARN code pour une protéine immunogène de l'agent infectieux : la glycoprotéine S. Une inflammation locale se crée au niveau du point d'injection attirant ainsi les macrophages.

L'ARN ne doit pas être détruit dans le milieu extracellulaire. Pour se faire il est contenu dans des nanoparticules lipidiques contenant du PEG. (95) (96)

Une fois pénétré dans le cytoplasme des macrophages, l'ARNm est à l'origine de la production de protéines sécrétées via une interaction avec les ribosomes. Ces protéines sont ensuite relarguées dans l'espace extracellulaire ce qui déclenche une réaction immunitaire contre elles.

Aucun échange d'ARNm ne se fait dans le noyau, il est détruit dans le cytoplasme cellulaire quelques jours après l'injection. Le système immunitaire garde en mémoire la protéine ainsi excrétée comme lors d'une infection virale naturelle. (82) (97)

b) Le vaccin du laboratoire Moderna mRNA-1273 et le vaccin du laboratoire Pfizer BNT 162b2

Les vaccins des laboratoires Moderna et Pfizer sont composés d'ARNm codant pour un Ag donné qui est la protéine S du SARS-CoV-2. Cette information génétique est encapsulée dans des nanoparticules lipidiques facilitant son entrée dans les cellules.

L'autorisation de mise sur le marché du vaccin du laboratoire Pfizer date du 21 décembre 2020 en Europe. Tandis qu'une AMM européenne conditionnelle a été délivrée pour le vaccin du laboratoire Moderna le 6 janvier 2021. (98)

Cette technique est une alternative aux vaccins traditionnels de par leurs cycles courts de production, d'un faible coût en production et de leur sécurité. Il n'y a pas de risque de mutagénèse insertionnelle, ni de risque infectieux.

De plus, il est possible d'administrer le vaccin contre la grippe de manière concomitante. (93)

Les essais cliniques ont été randomisés contre un placebo et ont concerné environ 30 000 participants pour chaque vaccin à ARNm. Le bilan affiche une baisse de 94 à 95% des formes de COVID-19 symptomatique 7 jours après la 2^{ème} dose.

De plus aucun décès lié à une forme sévère de COVID-19 n'a été constaté dans le groupe test, ce qui n'est pas le cas dans le groupe témoin qui recense plusieurs décès parmi la vingtaine de cas sévères constatés. (99) (100)

Depuis le 15 juin 2021, la vaccination s'est élargi son spectre aux sujets âgés de 12 à 18 ans avec comme modalités :

- Un intervalle de 3 à 7 semaines entre 2 doses du vaccin COMIRNATY® et à utiliser de préférence dès qu'il est disponible
- Un intervalle de 4 à 7 semaines entre 2 doses du vaccin du laboratoire Moderna

Puis le 30 novembre 2021, le HAS autorise la vaccination à partir de 5 ans pour les enfants à risque de forme grave.

Sont concerné les enfants présentant une maladie hépatique, cardiaque, respiratoire, neurologique, ou présentant une obésité, un diabète, une trisomie ou une immunodépression. Le dosage sera adapté passant de 30 microgrammes pour un adulte à 10 microgrammes pour un enfant. (101)

Les limites actuelles de ces vaccins sont multiples. Il n'a pas été possible de l'étudier chez les personnes de plus de 75 ans, l'efficacité du vaccin est donc vraisemblable mais non démontrée. A l'heure actuelle il n'existe pas de données disponibles concernant :

- l'efficacité des vaccins à long terme
- l'impact sur la transmission virale dans l'immunité de groupe
- les EI à distance de la vaccination
- l'efficacité sur la variabilité virale (variants) (102)

La préparation des doses de vaccins du laboratoire Moderna et Pfizer sera présentée dans la partie III.B. de cette thèse.

6. Les effets indésirables constatés.

L'ensemble des effets indésirables (voir fig n°23) est répertorié par la pharmacovigilance. Nous avons ici les déclarations recensées par le centre hospitalier universitaire de Caen (CHU de Caen). En effet le centre de pharmacovigilance a analysé plus de 30 000 EI parmi les 40 millions d'injections réalisées à la date du 24 juin 2021.

Les EI les plus fréquemment retrouvés sont des inflammations locales, fièvre, fatigue et des céphalées. Ces EI constatés sont, la plupart du temps, non grave et attendus. L'anaphylaxie reste rare mais plus fréquente que pour les vaccins traditionnels.

Le risque de myocardite avec les vaccins à ARNm a été établi chez les personnes ayant un âge médian de 35 ans, et ce dans les 3 jours suivant la vaccination. Il ne remet cependant pas en cause la balance bénéfice/risque du vaccin. (103)

Environ 80% des personnes vaccinées ont des EI commun aux vaccins traditionnels dans la semaine suivant l'injection.

Le vaccin à adénovirus Vaxzevria ® possède lui aussi quelques particularités. Des cas rares de fuite capillaire, qui provoquent une fuite de liquide à partir de petits vaisseaux sanguins, responsable d'un gonflement dans les bras et les jambes et d'une hypotension, sont détectés dans les jours suivant la vaccination.

Le vaccin est donc CI en cas de syndrome préexistant. Le patient doit immédiatement contacter un médecin s'il ressent une faiblesse, un œdème des membres et une prise de poids soudaine. Ces symptômes sont évocateurs d'une hypotension artérielle. (104)

Les données de la littérature et les comptes rendus de pharmacovigilance en date du 4 novembre 2021 ne relient en aucun cas un risque de la pratique vaccinale envers les femmes enceintes et allaitantes. Ce qui est mis en évidence est plutôt le risque de complications fœtales, maternelles et néonatales en cas d'infection au SRAS-CoV-2.

Les fausses couches spontanées font partie des déclarations les plus fréquentes mais il s'agit d'un événement courant dans la population générale. D'autres déclarations sont à surveiller comme les contractions utérines, les métrorragies, les morts *in utero*, les mastites lors de l'allaitement et l'effet thromboembolique. (105)

Vaccin à ARN messager		Vaccin à vecteur viral	
Comirnaty® (Pfizer BioNTech)	Spikevax® (Moderna)	Vaxzevria® (Astrazeneca)	Janssen
Signaux confirmés : -Myocardites -Hypertension artérielle.	Signaux confirmés : -Réactions retardées locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection. -Hypertension artérielle	Signaux confirmés : -Syndromes pseudo-grippaux -Troubles thromboemboliques -Syndrome de fuite capillaire	
Signaux potentiels / événements sous surveillance : -Zona -Réactivation à virus Epstein-Barr -Méningoencéphalite zostérienne -Troubles du rythme cardiaque -Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés -Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité -Echecs vaccinaux -Syndromes de Guillain-Barré -Syndrome d'activation des macrophages -Aplasie médullaire idiopathique -Hémophilie acquise -Péricardite Grossesse : -Evénements thromboemboliques -Contractions utérines douloureuses	Signaux potentiels / événements sous surveillance : -Zona -Troubles du rythme -Réactogénicité plus sévère après la 2 ^{ème} dose -Déséquilibre/récidive de pathologies chroniques -Ictus amnésique (amnésie transitoire) -Troubles auditifs (surdité, hypoacusie et acouphènes) -Myocardites/péricardites Grossesse : -Mort in utero	Signaux potentiels / événements sous surveillance : -Zona et réactivation herpétique -Elévation de la tension artérielle -Saignements cutanéo-muqueux (principalement des ecchymoses et des saignements du nez) -Dyspnées et asthme associés à des syndromes pseudo-grippaux -Polyradiculonévrite aiguë (dont syndrome de Guillain-Barré) Grossesse : -Paralysie faciale. -Pathologie démyélinisante centrale -Erythème noueux -Surdité et baisse de l'audition -Colite ischémique -Vascularites -Myocardites/péricardites	Signaux potentiels / événements sous surveillance : -Zona -Hypertension artérielle -Evénements thromboemboliques -Myocardites/péricardites -Syndrome de Guillain-Barré / polyradiculonévrite

Figure n°23 : Tableau synthétique des EI liés aux vaccins anti covid-19 répertoriés par le service de pharmacovigilance du CHU de Caen.(104) (105)

III. Le centre de vaccination temporaire ou vaccinodrome

Cette dernière partie à la particularité d'être développée sous la forme d'un retour de terrain qui a pour objectif de détailler l'expérience vécue au cours de la pandémie COVID-19.

Un élément est toutefois nécessaire à prendre en compte : le cadre spatio-temporel. Il faut maintenant se remémorer le contexte du développement d'un vaccinodrome en Mars 2021 au sein de la ruralité Ornaise.

Certaines recommandations actuelles ne seront pas nécessairement mentionnées du fait de cette focalisation. Les anciens protocoles sont volontairement développés pour étayer au mieux notre sujet. Mais une partie traitera des évolutions de ces protocoles pour exposer les recommandations actuelles.

Le ressenti des équipes est important à partager. Le stress était très présent du fait de la nouveauté de cette situation. Beaucoup de documents numériques ont été étudiés au préalable pour être certains d'appliquer les bonnes méthodes. Ces documents étaient multiples : portfolio, ressources de l'ARS, vidéos et les DGS urgents.

A. La mise en place d'un centre de vaccination temporaire (CVT).

1. Les origines de la mise en place du vaccinodrome

Il y a bientôt un an, les pharmacies étaient face à une seule possibilité de vaccination : les personnes jugées prioritaires étaient vaccinées avec le vaccin du laboratoire Astra Zeneca. Avant l'arrivée du passe sanitaire, la plupart des patients souhaitent être rapidement vaccinés. En effet, les patients rencontrés à cette époque avaient une volonté de se faire vacciner. Ce n'est que plus tard que la vaccination a été perçue comme une contrainte avec un sentiment d'obligation vis-à-vis du gouvernement.

La demande d'accès aux vaccins par les patients et les médecins, via les vaccins, était croissante de jour en jour.

Puis un vaccinodrome temporaire a fait surface au Sap-en-Auge a environ une quinzaine de kilomètres de notre village. Cette structure avait fait la une de la presse locale. Le contact avec le pharmacien responsable du projet, Mr Emmanuel Carpentier, a permis d'obtenir les coordonnées de l'ARS en charge du projet vaccinodrome.

Le contact avec l'ARS c'est ensuite fait avec madame Clara Henry. L'ARS a distribuée une multitude de documents d'informations concernant l'élaboration d'un vaccinodrome.

Ce projet est coordonné par l'ARS, des professionnels de santé dont au moins un docteur ainsi que la municipalité. En effet l'équipe de la mairie et de la communauté de commune sont averties dès la création de la structure et des informations sur son organisation sont échangées avec eux. Mme Nelly Mauduit et son mari ont particulièrement œuvrés avec l'ARS pour les commandes hebdomadaires de vaccins ainsi que pour l'accueil et la surveillance des patients après l'injection.

L'objectif principal de ce projet est de proposer un accès à la vaccination dans de bonnes conditions pour l'ensemble de nos patients. Les personnes les plus démunies, comme ceux souffrant d'une isolation géographique, d'un handicap, ou d'une précarité, sont souvent en difficultés face à l'accès aux soins. De plus, les premiers vaccinodromes déployés ont été rapidement débordés du fait de leurs présences uniquement en ville.

2. L'organisation de la structure

Pour la mise en place de ce centre de vaccination temporaire, une réunion a été organisée rapidement par la commune avec tous les protagonistes participant à ce projet. Les médecins, les pharmaciens, les infirmiers et le personnel de la Mairie ce sont retrouvés pour décider de la marche à suivre. Cette réunion a été une occasion d'échanger entre les professionnels de santé concernant la méthode de préparation et d'injection des doses. La première décision prise fut le lieu qui servirait de vaccinodrome : le pôle de santé de la Ferté-en-Ouche est apparu comme le meilleur choix.

La figure n°24 représente l'organisation générale du pôle de santé de la Ferté en Ouche. Le choix du lieu est alors rapporté à l'ARS qui valide et enregistre cette donnée. L'ARS officialise ainsi la création du CVT.

Cette organisation répond aux exigences structurelles suggérées par le Ministère de la santé illustrée par la figure n° 25. L'itinéraire d'évacuation représenté en rouge correspond au parcours des patients au sein de la structure.

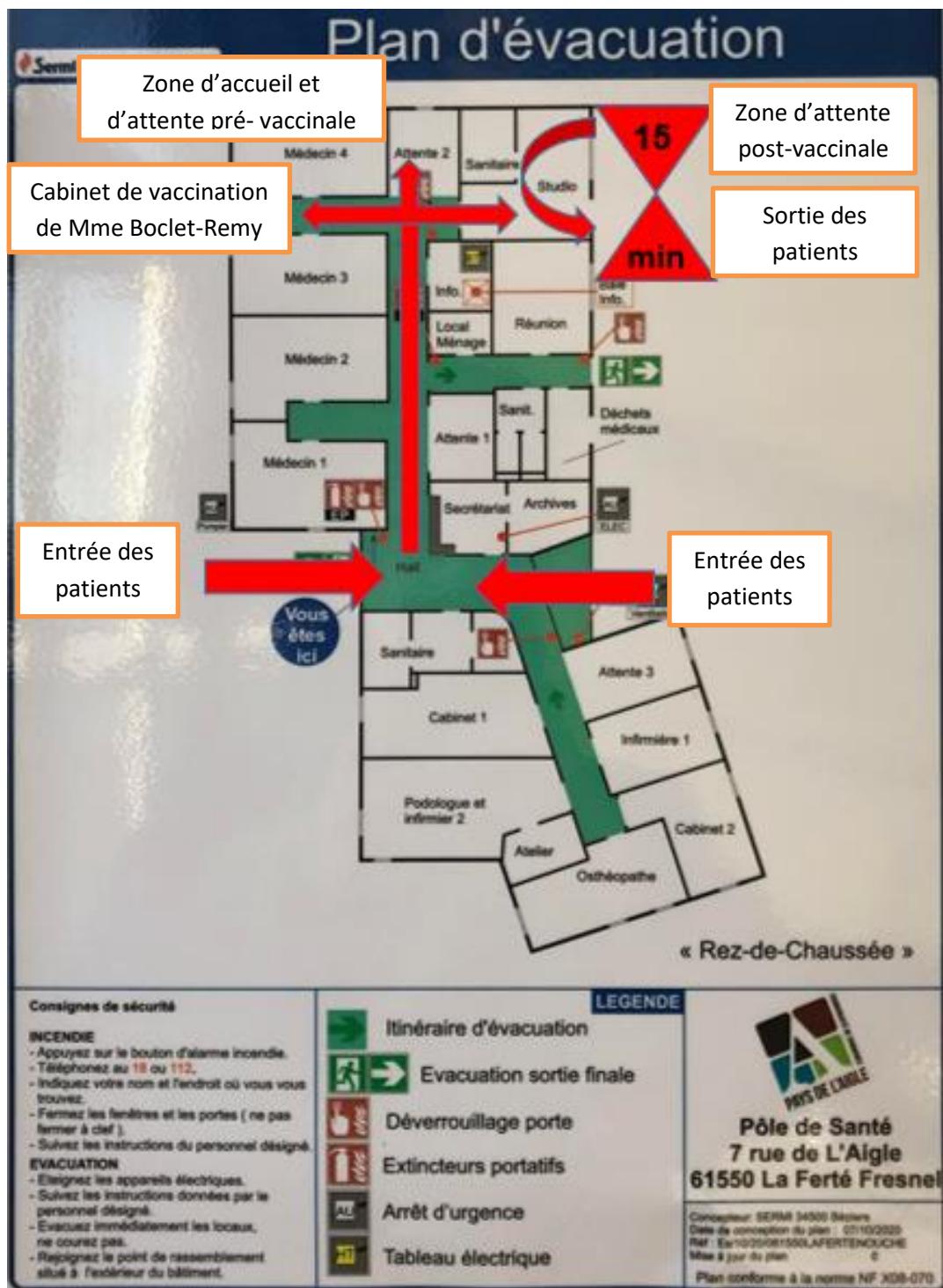


Figure n°24 : Le plan d'évacuation du Pôle de Santé de la Ferté en Ouche.

La qualité et la sécurité de la vaccination repose sur une organisation structurée et simplifiée pour le patient (voir fig n°24 et 25). Plusieurs conseils sont donnés :

- Accueil par une profession de santé qui aide au questionnaire pré-vaccinal
- Les données sont vérifiées par un docteur et font office de prescription
- Un entretien avec un médecin a lieu en cas de doute
- Vaccin administré par une personne formée et vaccination validée officiellement via le télé service Vaccin COVID de l'assurance maladie.

Les ressources humaines qui constituent un vaccinodrome sont variées. Il faut des professionnels diplômés supervisé par au moins 1 médecin en cas d'utilisation de vaccin à ARNm. Des entités mobiles peuvent venir renforcer la structure accompagnées des structures administratives.

Les différentes zones géographiques d'un vaccinodrome doivent être disposées selon une certaine logique (voir fig 24 et 25) :

- Fluidité de type marche en avant
- Limiter l'effet d'accumulation de personnes
- Possible utilisation de zones d'attentes
- Parcours fléchés
- S'adapter aux locaux

Toutes ces modalités sont donc retrouvées dans le centre de vaccination de la Ferté en Ouche. Les patients entrent par l'une des 2 entrées principales. Une voie fléchée indique le sens de circulation. Ils passent par un couloir en sens unique et arrivent au niveau de la « zone d'attente n°2 » (voir fig n°24). Mme Mauduit accueille les patients, vérifie l'identité et l'heure de rendez-vous. Une zone d'attente situé à ce niveau, accompagné des gestes barrières, permet de réguler le flux des vaccinations.

Mme Boclet-Remy est située dans la zone « Médecin 3 » de la figure n°24. Les doses sont préparées à l'avance par une infirmière ou un pharmacien, il y a en général une ou deux personnes habilitées à la vaccination dans cette pièce. L'éligibilité à la vaccination ainsi que le questionnaire pré vaccinal sont complétés sur le site vaccin COVID d'ameli, suite à une connexion sécurisée grâce à la carte de professionnel de santé (CPS) ou l'application e-CPS.

Une fois la validation de ses modalités la vaccination peut avoir lieu. Toutes les surfaces sont désinfectées entre chaque patient et l'acte de vaccination est détaillé dans la partie III.B2.

Les patients sortent de la salle « médecin 3 » pour passer devant la « zone d'attente n°2 » ou un rendez-vous pour un rappel est pris. Les patients sont ensuite invités à patienter 15 min dans la partie « studio » pour l'étape d'observation, zone surveillée par Mr Mauduit principalement.

Une fois le délai écoulé, le patient est autorisé à partir, le certificat de vaccination est distribué à ce moment-là.

Schéma illustratif d'un centre de vaccination moyen (3 postes de vaccination)

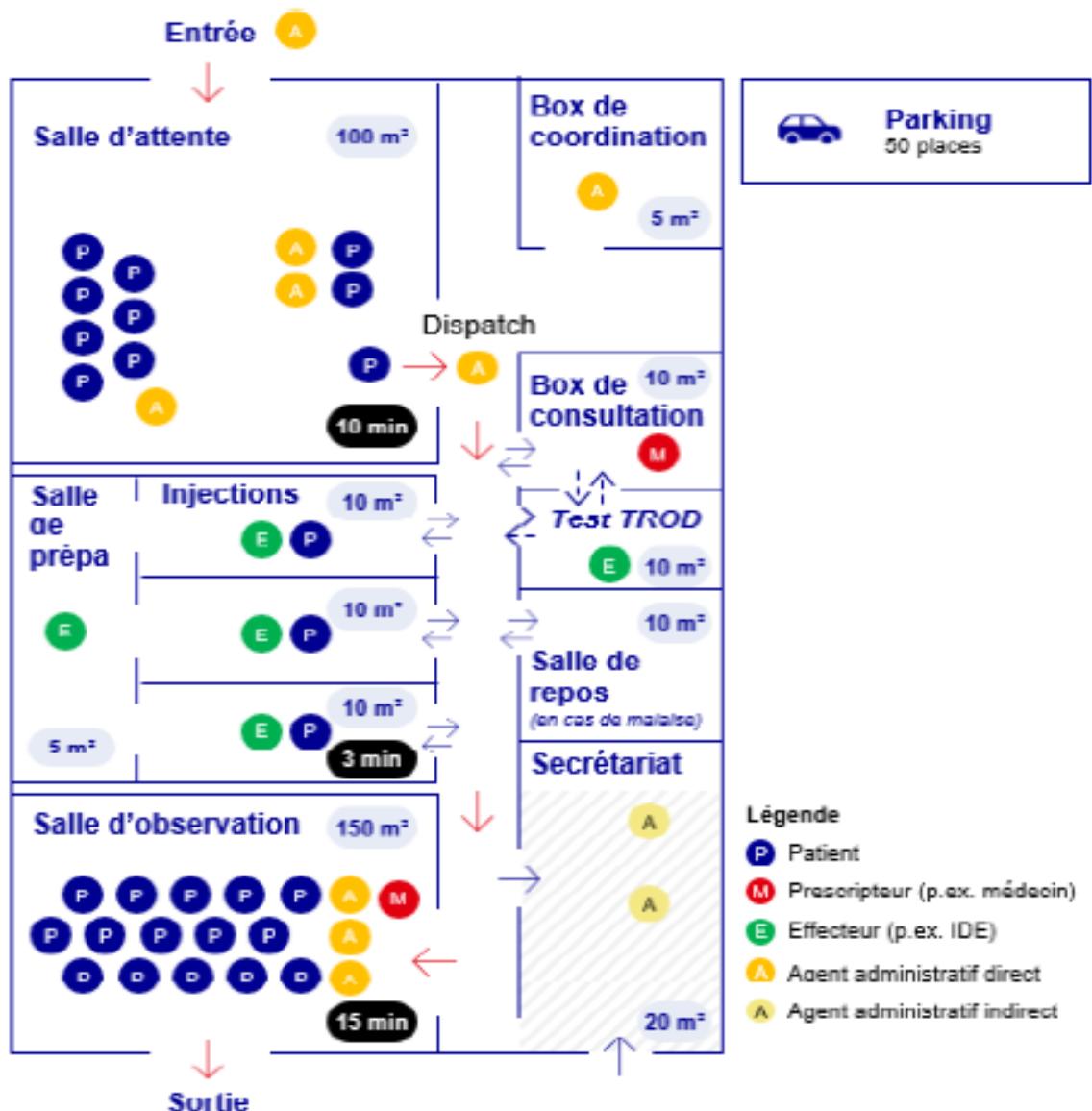


Fig n°25 : Organisation d'un vaccinodrome selon le ministère de la santé. (106)

3. La démarche qualité.

Le pharmacien à une place centrale dans les divers contrôles à effectuer passant de la commande jusqu'à l'administration du vaccin au patient. Le paramètre physique qui est capital correspond à la surveillance de la chaîne du froid après décongélation.

Ce paramètre est mesuré en continu dès l'acheminement des doses de vaccins des laboratoires Pfizer et Moderna :

- Un flacon non ouvert doit être transporté à une température comprise entre 2 et 8°C, sans secousse, en moins de 12 heures via un véhicule motorisé et en moins d'une heure à pied s'il est conservé dans un contenant isotherme.
- Un flacon ouvert à température ambiante peut être utilisé jusqu'à 6 heures après son ouverture
- Seul le vaccin du laboratoire Pfizer peut être transporté à température ambiante sous forme de flacon ou de seringues reconstituées.
- Le contrôle de la température doit être fait plusieurs fois par jour sur un carnet de traçabilité.

Toutes ces actions sont régies dans le respect des procédures autour de l'acte de vaccination :

- Garantie de la chaîne du froid avant caisses isothermes
- Flacon en position verticale
- Respect des délais de reconstitution
- Assurance la traçabilité numérique
- Possession une trousse d'urgence
- Respect les gestes barrières
- Elimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

Les modalités de conservation et de bon usage du médicament sont donc médiées par le pharmacien. Ce dernier est nommé via une convention propre au centre de vaccination où il exerce.

La quantité de vaccin disponible conditionne les créneaux et le bon déroulement des séances de vaccinations.

Les vaccins doivent être commandés une semaine à l'avance via l'ARS rattachée au territoire. Il n'y avait pas de pénurie de vaccin du laboratoire Pfizer via l'ARS, le nombre de flacon n'était pas limité.

Pour détenir le nombre idéal de doses il est essentiel d'anticiper le flux de patients c'est d'ailleurs le seul paramètre à prendre en compte au sein de notre vaccinodrome. La seconde injection est à réaliser 21 jours après la primo-vaccination, la dose de rappel est immédiatement programmée pour gérer au mieux l'organisation du ravitaillement des futurs flacons. (106)

4. La responsabilité envers le patient

Le décret n°2020-1691 du 25 décembre 2020 autorise tout professionnel de santé à participer à la vaccination dans la limite de ses compétences, ces règles sont régies par le Code de la Santé Publique (CSP). Mme Boclet-Remy avait tout de même rempli une condition pour vacciner : une formation sur la vaccination est sur le COVID-19. Les attestations de formations sont ensuite envoyées à l'ARS.

Comme dans tous les actes médicaux, la vaccination nécessite le consentement libre et éclairé du patient. C'est un principe relatif au code de santé publique et de déontologie. Avant de réaliser l'acte, un certain nombre de point doit être vérifié avec un professionnel formé. L'annexe 1 représente le support proposé par le ministère de la santé que nous utiliserons dans cette partie.

De nombreux facteurs doivent être évalués :

- L'absence de contre-indications
- L'estimation du rapport bénéfice/risque.
- Les antécédents d'allergies ou d'infections
- La contraction du COVID-19 au cours des 3 derniers mois.
- L'administration d'autres vaccins dans les 15 jours précédent l'acte vaccinal
- La vaccination contre la grippe au moins 3 semaines avant
- Le consentement du patient après informations
- La grossesse et l'allaitement

La nature des informations pré-vaccinales doit être claire, loyale et adaptée à la compréhension de chacun. Une tierce personne peut accompagner un patient si ce dernier souhaite être aidé afin qu'il puisse exprimer ou témoigner de sa volonté ou non à se faire vacciner. Cette personne définie par l'article L.1111-6 est la personne de confiance désignée. (107)

Il faut toujours questionner le patient par rapport à ses préférences (voir fig n° 26) car le vaccin est non obligatoire et une décision peut être influencée par une balance bénéfice/risque réévaluée par un docteur. Ce questionnaire ouvrirait le dialogue avec le patient et permettrait de faire un point sur les conséquences de la vaccination avant de procéder à l'injection.

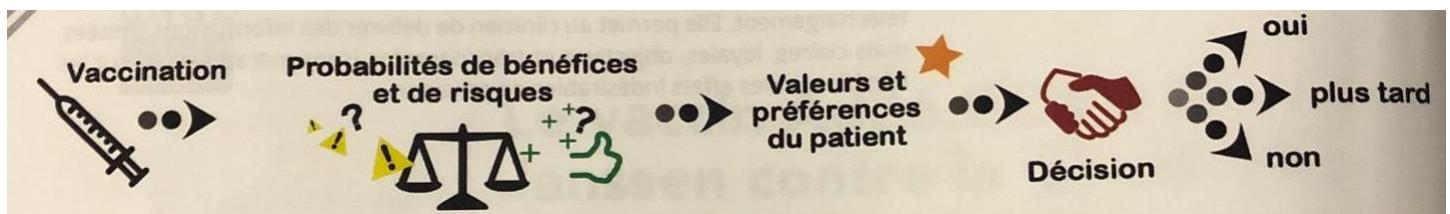


Figure n°26 : L'aide à la décision concernant l'acte de vaccination.(108)

Une fois toutes les vérifications faites, le vaccin peut être administré dans la foulée suite à un consentement verbal. En effet le consentement est réalisé sans traçabilité écrite. Cet acte est enregistré dans l'espace « Vaccin Covid » de l'assurance maladie.

L'ensemble de personnes habilitées à réaliser l'acte de vaccination sont protégées pénalement par la collectivité publique au titre de la solidarité nationale tout comme l'injection des autres vaccins obligatoires et l'épisode de vaccination contre la grippe H1N1. La protection fonctionnelle est aussi appliquée selon l'article L3131-10 du CSP.

Cette protection exclue les fautes non attachées au service de vaccination. Elle permet de simplifier les démarches auprès des victimes, ces derniers n'ont pas besoin de démontrer un défaut lié au produit et le préjudice est pris en charge quelle que soit l'ampleur des dommages corporels subis.

Le lieu faisant office de centre de vaccination doit respecter les critères des établissements recevant du public. La police d'assurance doit couvrir les accidents potentiellement imputés aux équipements présents sur le site. (106)

5. L'anticipation du risque d'anaphylaxie.

Dans les documents de mise en place du vaccinodrome, l'ARS recommandait la présence d'un défibrillateur au sein de la structure en cas de choc anaphylactique. Les médecins vaccinateurs tenaient à ce que ce dispositif soit accessible lors de la vaccination.

Ce risque est relativement faible avec 1 cas pour 100 000 vaccins. Cet effet indésirable grave peut s'appliquer pour tous les vaccins et tous les individus. L'anticipation de ce risque a permis une interaction pluridisciplinaire. La structure est initialement un pôle de santé avec la présence de plusieurs médecins traitants de nos patients. Un patient poly allergiques ne pouvait pas être vacciné sans avis médical. Le médecin traitant du patient était donc systématiquement sollicité en cas de doute.

Une trousse d'urgence doit être également disponible sur le lieu des injections comprenant : des antiseptiques, des aiguilles IM avec des seringues tuberculiniques et surtout des ampoules d'adrénaline dosées à 1mg/ml.

L'anaphylaxie est spécifique de par sa rapidité et sa brutalité d'apparition. Les éléments sémiologiques sont :

- Une atteinte cutanée de type urticarienne
- Un œdème des lèvres ou de la langue
- Des troubles respiratoires : bronchospasmes, dyspnées
- Une hypotension artérielle : syncope, incontinence, hypotonie
- Des troubles gastro-intestinaux : douleurs et vomissements

La conduite à tenir est d'appeler le service des urgences, prendre la tension et le pouls. L'injection d'adrénaline se fait à une posologie de 0.01 mg/kg avec une dose maximale de 0.5 mg. L'injection se fait en IM au tiers moyen de la cuisse sur la face latéro-externe. Personnellement nous avons mis à disposition des stylos ANAPEN® jugés plus pratiques, tous les professionnels vaccinateurs ont optés pour cette solution de facilité. En fonction du trouble, il faut placer l'individu :

- En position demi-assise si la dyspnée est importante
- Décubitus dorsal + jambes levées en cas de malaise conscient
- En position latérale de sécurité si perte de conscience

L'ensemble de ces recommandations sont résumées par la Société Française de Médecine d'Urgence détaillé dans la figure n°27. (106)

Prise en charge initiale de l'anaphylaxie par le vaccinateur
(adapté des Recommandations 2016 de la Société Française de Médecine d'Urgence)

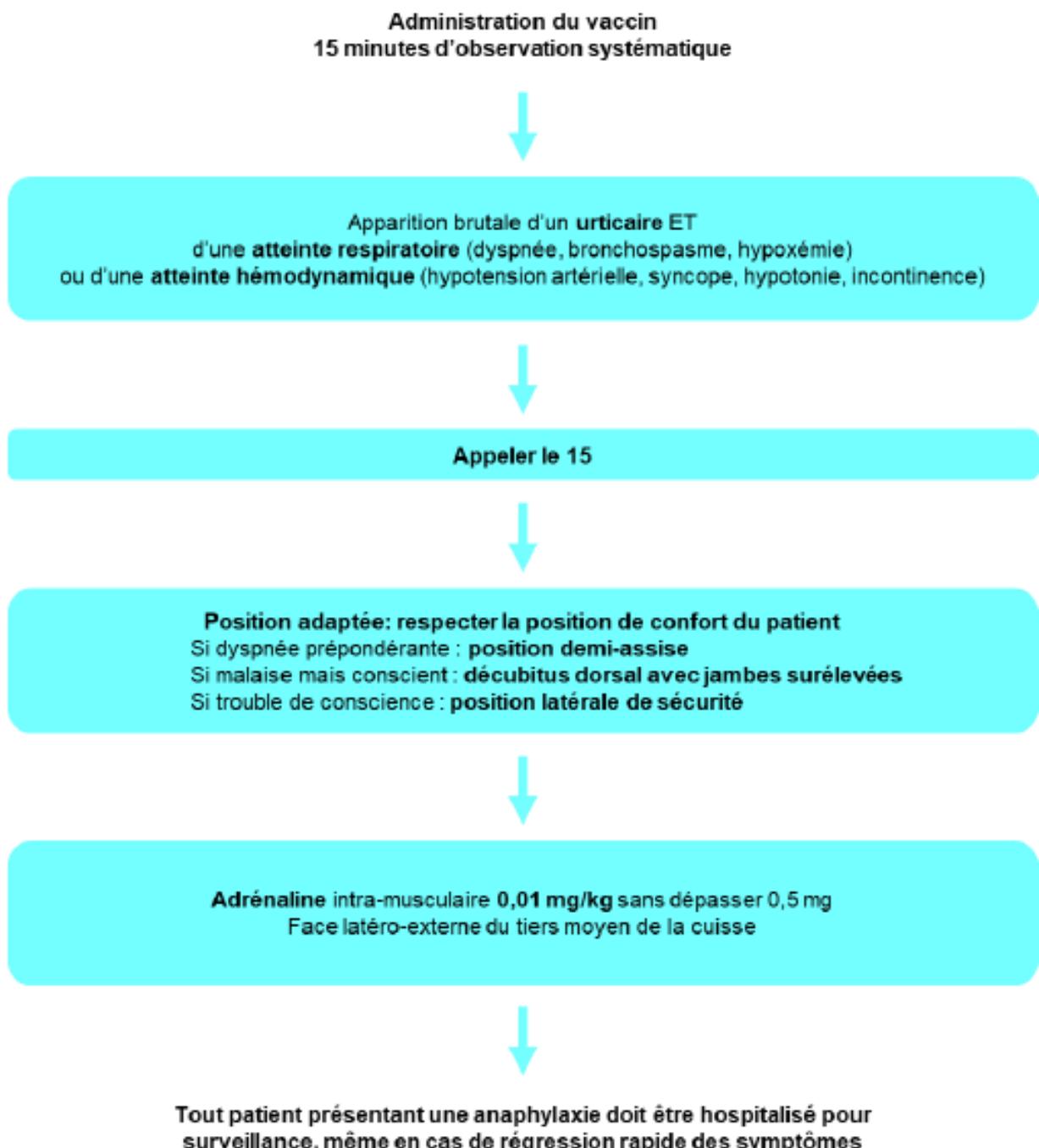


Figure n°27 : La réaction face à l'anaphylaxie selon la Société Française de Médecine d'Urgence(106)

6. Les personnes ciblées par la vaccination.



La vaccination à La Réunion POUR LE GRAND PUBLIC à compter du 7 avril 2021

(à partir de 18 ans conformément aux autorisations de mise sur le marché des ces vaccins)



	Mon âge	Ma situation	Avec le vaccin Pfizer-BioNTech
0 à 17 ans			Je ne suis pas concerné
18 à 49 ans inclus	<p>Je n'ai pas de problème de santé</p> <p>J'ai une pathologie à très haut risque de forme grave de COVID-19 *</p>	→	<p>Pour l'instant, je ne peux pas me faire vacciner</p> <p>Je me fais vacciner en centre de vaccination avec une prescription médicale de mon médecin traitant ou chez mon médecin ou mon pharmacien, s'ils sont volontaires</p>
50 à 69 ans inclus	<p>Je n'ai pas de problème de santé</p> <p>J'ai une pathologie à risque de forme grave de COVID-19 *</p> <p>OU</p> <p>J'ai une pathologie à très haut risque de forme grave de COVID-19 *</p>	→	<p>Pour l'instant, je ne peux pas me faire vacciner</p> <p>Je me fais vacciner en centre de vaccination avec une prescription médicale de mon médecin traitant ou chez mon médecin ou mon pharmacien, s'ils sont volontaires</p>
Plus de 70 ans	<p>Je suis en établissement pour personnes âgées</p> <p>Je vis à domicile (ou dans une autre structure)</p>	→	<p>Je me fais vacciner au sein de mon établissement</p> <p>Je me fais vacciner en centre de vaccination avec une prescription médicale de mon médecin traitant ou chez mon médecin ou mon pharmacien, s'ils sont volontaires</p>

N.B. :

- Les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse peuvent se faire vacciner en centre de vaccination, chez mon médecin ou mon pharmacien s'ils sont volontaires ;
 - Les personnes majeures en situation de handicap, hébergées en maison d'accueil spécialisée ou foyer d'accueil médicalisé, se font vacciner au sein de leur établissement.
- * Liste sur lareunion.ars.sante.fr / Se faire vacciner

Figure n°28 : Le public concerné par la vaccination contre le COVID en avril 2021.(109)

La figure numéro 28 illustre la situation du mois de Mars 2021. Les personnes éligibles à la vaccination étaient beaucoup plus ciblées.

La vaccination pour les mineurs n'est pas encore en vigueur. Les personnes de moins de 50 ans devaient avoir une ordonnance de leur médecin traitant et devaient présenter de très hauts risques de forme grave de COVID-19 par la présence de certaines affections. C'est le cas des cardiopathies, des fibroses pulmonaires, d'hypertensions compliquées, de maladies auto-immunes et de mucoviscidose.

Les autres patients concernés sont les personnes de plus de 70 ans et les personnes de plus de 18 ans présentant des comorbidités, capable d'engendrer une forme grave de COVID-19 tel que :

- Les cancers et les maladies malignes sous chimiothérapie
- Les maladies rénales et les patients dialysés
- Les patients transplantés d'organes
- Les patients poly-pathologiques avec des insuffisances d'organes
- Les patients avec des maladies rares ou atteint de trisomie 21. (110)

La vaccination étant très prisée à l'époque, la sélection et la priorisation des patients n'a pas été évidente. S'appuyer sur ces directives du Ministère de la Santé a été essentiel pour établir la liste de nos patients prioritaires.

B. La préparation du vaccin du laboratoire Pfizer.

Seuls les vaccins d'ARNm étaient utilisés dans le vaccinodromes, les vaccins à vecteurs viraux ne sont pas abordés dans cette partie.

Ces vaccins sont constitués d'un virus génétiquement modifiée (OGM). L'élimination des déchets nécessite donc quelques précautions. L'ensemble des matériaux ayant été en contact avec le vaccin sont à jeter via le DASRI. L'emploi d'un virucide pour traiter les surfaces est préférable pour éliminer les potentiels résidus d'adénovirus vecteurs.

Le bon usage du médicament au sein de la structure est coordonné par la pharmacie de la Ferté en Ouche. Cette responsabilité a été déléguée à la suite d'entretiens réalisés avec l'ARS, les praticiens du pôle de santé constituant la structure du centre de vaccination, ainsi que les représentants municipaux.

L'approvisionnement des vaccins est supervisé par l'ARS, puis est relayé à l'hôpital d'Alençon où ils sont décongelés. L'approvisionnement de secteur est envoyé dans une pharmacie précise qui servira de point de collecte des différents vaccinodromes. Le nécessaire à injection est fourni avec les flacons.

Différents vaccins peuvent être administrés dans ces structures. Il faut donc élaborer des zones de stockage bien distinctes pour ne pas induire d'erreurs de manipulations. L'utilisation de signaux et d'étiquetages appropriés sont indispensables. (111)

1. La préparation des doses.

Le vaccin du laboratoire Pfizer se conserve 6 mois à une température de -80°C (voir fig n°30) ainsi que 15 jours entre -25 et -15°C. Il est conservé 5 jours dans un réfrigérateur entre 2 et 8°C, du mois selon nos connaissances en Mars 2021.

Cette courte durée a été génératrice de stress au début de la vaccination puisqu'il fallait être très organisé pour respecter ce délai entre l'acheminement des doses et l'injection. La pharmacie Lemanissier à L'Aigle jouait le rôle de « grossiste » via l'ARS. Les doses sont décongelées à l'hôpital d'Alençon pour être envoyées le jour même dans cette pharmacie. Cette dernière était le point de ravitaillement de l'hôpital de l'Aigle ainsi que des structures de vaccination des alentours. La pharmacie de la Ferté allait chercher les flacons une à deux fois par semaine.

Une fois reconstitué il se conserve 6 heures à une température située entre 2 et 30 °C. Il peut ainsi être transporté sous forme de seringues ou de flacon reconstitué.

Il est possible de réaliser les doses d'ARNm en avance ce qui n'est pas le cas des vaccins à vecteur viraux fautes d'études de stabilités dans les seringues.

Avant tout, il est nécessaire de vérifier de manière systématique l'identification du flacon par la lecture de l'étiquette. Il s'en suit un lavage des mains au savon puis d'une friction avec un gel hydro-alcoolique.

La reconstitution des doses se fait uniquement avec le vaccin du laboratoire Pfizer. Les autres vaccins sont déjà dilués et les doses peuvent être directement prélevées.

Une inspection du culot présent dans le flacon ainsi que du solvant à base de sérum physiologique doit être réalisé de manière systématique.

Aucune variation de teinte ne doit être observée, la suspension doit être de couleur blanc cassé et sans particules visibles.

Il faut vérifier la date et l'heure de reconstitution ainsi que l'homogénéité de la solution. Une désinfection avec de l'alcool à 70° est à réaliser sur le bouchon en caoutchouc du flacon ainsi que la tête d'ampoule de sérum physiologique pendant une minute puis laisser sécher 30 secondes.

Le prélèvement de sérum physiologique s'effectue à l'aide d'une seringue de 3 ml et d'une aiguille 21 ou 23 Gauges. Le prélèvement doit faire un volume de 1,8 ml de chlorure de sodium à 0,9%. Il est ensuite injecté dans le flacon. Le culot présent dans ce dernier avant dilution à un volume de 0,45ml.

Un équilibre des pressions doit se faire dans le flacon. Il est donc nécessaire de faire un vide d'air correspondant au volume injecté soit ; 1,8mL. Le mélange doit être homogène, il faut donc retourner doucement le flacon 10 fois.

Seringues et aiguilles sont collectées dans la filière DASRI. La date et l'heure de reconstitution doivent être inscrites sur le flacon.

Il faut ensuite identifier les doses avec l'appellation du vaccin, le lot, l'heure et la limite d'utilisation. L'aiguille qui est dispensée est comprise entre 23 et 25 Gauge soit environ 0,5 mm. L'aiguille doit être adaptée à l'âge et à la corpulence du patient. Mais en Mars 2021 nous avions qu'un seul type d'aiguille fournie par les ARS. (106)

2. Le déroulé de l'injection.

Des aiguilles plus courtes, adaptées pour les enfants, pour les personnes amaigries ou avec de la dénutrition, ont été dispensées beaucoup plus tardivement. L'injection est réalisée en IM strict dans le muscle deltoïde (voir fig n°29)

Le port de gant est non obligatoire sauf si le soignant à des lésions cutanées. Eviter de vacciner dans les tatouages et dans des zones où il y a des ganglions développés à la suite de certaines pathologies. Le curage ganglionnaire ne nécessite pas de précautions particulières.

L'injection doit être faite de manière perpendiculaire au tissu cutané. Le pli cutané n'est pas conseillé car il risque d'induire une injection sous cutanée, il est préférable de tendre la peau avec l'autre main entre le pouce et l'index. La zone d'injection est située 2 doigts au-dessus du creux du pli de l'aisselle. Une même aiguille peut être utilisée pour prélever et injecter la dose pour un même patient donné.

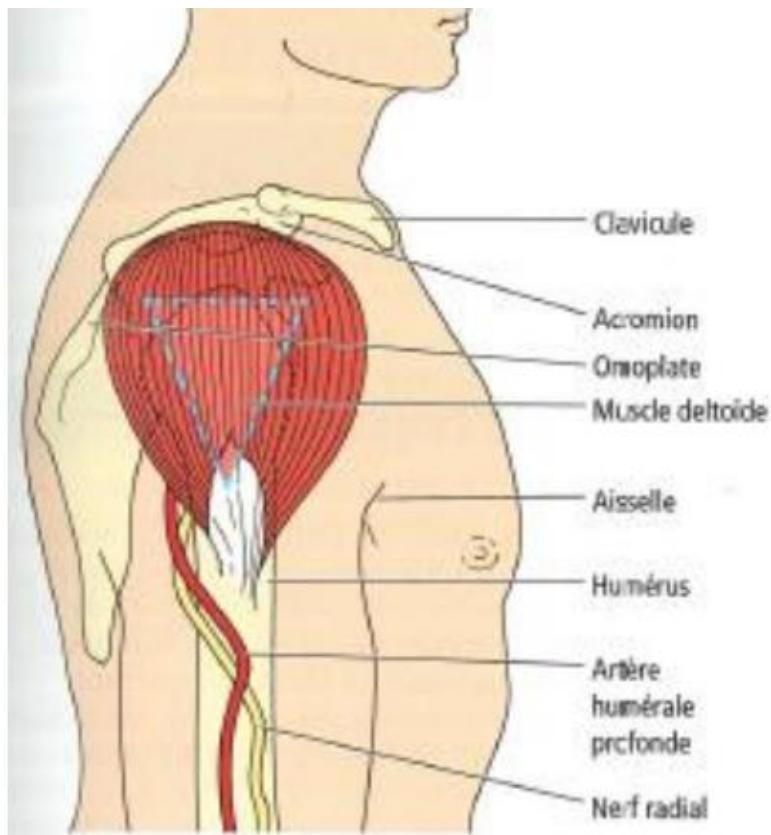


Figure n°29 : Le site d'injection adapté au vaccin anti-COVID : le muscle
deltoidé.(112)

La répartition des doses se fait dans 6 ou 7 seringues suivant le volume mort propre à chaque aiguille et/ou selon les seringues disponibles. Le volume mort ne doit pas être au-dessus de 35 microlitres. D'une manière générale, seules les seringues avec aiguilles serties peuvent permettre l'obtention d'une septième dose, encore appelée dose surnuméraire. Si cette dose n'a pas le bon volume il faudra jeter le flacon et la seringue.

Il n'est pas possible de regrouper des résidus de plusieurs flacons pour faire une dose supplémentaire. Toutes les doses peuvent être faites à l'avance et disposées sur des haricots, elles seront utilisées dans un délai maximal de 6 heures entre 2 et 30°C.

La peau doit être tendue avec le pouce et l'index. L'injection doit se faire avoir un geste contrôlé et rapide perpendiculaire. La zone d'injection est ensuite comprimée et un pansement peu y être appliqué. Il faut jeter les déchets dans les poubelles adaptées, puis il faut procéder au protocole de désinfection. L'acte de vaccination est ensuite enregistré et un délai de surveillance de 15 minutes en prévention d'un choc allergique est nécessaire. (106) (113)

3. L'existence de doses surnuméraires

Les professionnels de santé ont été sensibilisés par les institutions du caractère rare et précieux des doses depuis le début de la campagne de vaccination en France. Le format multi dose des flacons oblige les soignants à planifier les séances de vaccination. Mais ces personnes se sont rapidement aperçues de la possibilité d'extraire une dose surnuméraire.

Cette pratique a également été une source de stress pour l'équipe soignante, en effet les rendez-vous sont souvent programmés pour un nombre de dose précis afin de limiter les pertes. Il faut donc anticiper la réussite de cette dose informelle. Une erreur de dilution ou de prélèvement modifie le déroulé de la séance, cette situation peut être une source de stress supplémentaire.

Pour optimiser la couverture vaccinale la HAS a émis la recommandation d'utiliser ces doses sur des personnes volontaires qui n'étaient pas des cas prioritaires. De sorte à anticiper l'élargissement des individus cibles et de minimiser les pertes.

Ces doses ont, dans les débuts, été valorisées avec les personnels de soins dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et les unités de soins longue durée (USLD). (106)

Dans notre organisation ; pour chaque séance de vaccination, nous avions une liste de personnes à contacter à la dernière minute pour leur proposer cette dose surnuméraire, une fois qu'elle avait belle et bien été réalisée. Il nous arrivait donc de contacter des personnes en leur demandant d'être présents dans les quelques heures qui suivaient pour leur faire bénéficier de ces doses supplémentaires.

C. Des évolutions quotidiennes au sein des autres vaccinodromes.

1. Le changement des recommandations.

Les nouvelles recommandations suggèrent un schéma vaccinal hétérologue lors d'une 1^{ère} injection avec un vaccin à vecteur viral et un rappel par vaccin à ARNm.

Si une personne contracte la covid-19 après la 1^{ère} injection il y a 2 possibilités :

- Si la maladie est contractée moins de 15 jours après la première dose, la dose de rappel s'effectuera 2 à 6 mois après.
- Si la personne contracte la covid-19 plus de 15 jours après la première dose il n'y a pas besoin de la seconde. (114)
- Une dose de rappel peut s'effectuer 3 mois après l'infection.

La période hivernale de la fin d'année 2021 apporte de nouvelles modalités d'administrations avec notamment l'apparition d'une 3^{ème} dose vaccinale :

- Le vaccin Moderna est plus efficace sur les variant circulants à ce moment-là. Il est réservé aux personnes de plus de 30 ans et une demi-dose doit être administrée. Ces modalités émanent de l'EMA du 25 octobre 2021.
- Le vaccin du laboratoire Pfizer est plus sûr avec des risques 5 fois moindre de myocardites comparé au vaccin Moderna. Il est donc réservé de préférence pour les personnes de moins de 30 ans.(115)
- La 3^{ème} dose concerne toutes les personnes âgées de plus de 18 ans. Elle est réalisée 3 mois après la dernière dose des laboratoires Pfizer, Moderna ou AstraZeneca. Une seconde dose est administrée 4 semaines après la dose unique de Janssen.
- La 3^{ème} dose peuvent concerter les sujets jeunes (12-17 ans) qui ont des comorbidités, sont immunodéprimés ou à haut risque. (116)
- Le délai de surveillance (15 minutes) a été supprimé pour certaines personnes le 5 janvier 2022 par un communiqué de la direction générale de la santé (DGS urgent n°2022_04)

	Vaccin AstraZeneca	Vaccin Janssen	Vaccin Moderna	Vaccin Pfizer-BioNTech
Nombre de doses par flacon	10 doses	5 doses	10 doses	6 voire 7 doses
Volume de la dose à injecter	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.3 ml
Nombre d'injections nécessaires	2 injections à 12 semaines d'intervalle	1 seule injection	2 injections avec un intervalle possible de 21 à 49 jours (3 à 7 semaines)	2 injections avec un intervalle possible de 21 à 49 jours (3 à 7 semaines)
Délai de conservation avant 1ère utilisation	Jusqu'à 6 mois stocké au réfrigérateur (2-8°C)	2 ans si congelé entre -25 et -15°C 3 mois si stocké au réfrigérateur (2-8°C)	7 mois si congelé entre -25 et -15°C 30 jours si stocké au réfrigérateur (2-8°C) 24 heures si stocké à température ambiante	6 mois si congelé entre -90°C et -60°C 1 mois si stocké au réfrigérateur (2-8°C) 2 heures si stocké à température ambiante
Après ouverture : délai de conservation au réfrigérateur (2-8°C)	48h max	6h max	19h max	6h max
Après ouverture : délai de conservation à T° ambiante	6h max (T° max 30 °C)	3h max (T° max 25°C)	19h max (T° max 25°C)	6h max (T° max 30°C)

Figure n°30 : Résumé des principaux vaccins disponibles en France.(117)

La démarche qualité de la chaîne du froid doit être mise à jour en fonction des nouvelles modalités de conservation. L'exemple le plus concret a été l'augmentation de la durée de conservation du vaccin du laboratoire Pfizer entre 2 et 8°C, passant de 5 à 31 jours après sa décongélation.

De plus de nombreux facteurs sont à prendre en compte avant l'injection (voir partie III.A.4). Ces derniers évoluent avec le temps, depuis le mois de septembre 2021 la vaccination antigrippale peu se faire de manière concomitante, et le report de vaccination est appliqué quand la contraction de COVID-19 a eu lieu au cours des deux derniers mois. (113)

2. La préparation des doses du laboratoire Moderna

Ces flacons sont utilisés dans la plupart des vaccinodromes. En revanche, il n'a pas été utilisé au sein de la structure de la Ferté en Ouche. L'utilisation d'une seule marque de vaccin permet à notre établissement de simplifier la logistique. Néanmoins, une brève description de sa préparation est développée ici.

Ce vaccin reste stable 1 mois au réfrigérateur à une température située entre 2 et 8°C et de 7 à 9 mois au congélateur (voir fig n°30). Les dernières recommandations concernant la 3^{ème} dose de vaccination induisent une demi-dose de ce vaccin.

La quantité de personne vaccinée avec un flacon passe donc de 10-12 (voir fig n°30) à 20-24 individus. Un flacon décongelé ne peut pas être recongelé. Cette règle s'applique également pour tous les autres vaccins.

Le protocole de préparation est semblable à celui des doses de vaccin du laboratoire Pfizer mentionnées précédemment. La particularité ici est que le flacon n'est pas à reconstituer, les doses peuvent être prélevées sans reconstitution préalable. Le volume de vaccin à prélever diffère, il est ici de 0,5ml. Le vaccinodrome de la ferté en Ouche n' utilisait pas de doses du laboratoire Moderna mais uniquement des doses du laboratoire Pfizer (106)

D. Retour de terrain et point de vue d'une institution de santé, l'ARS.

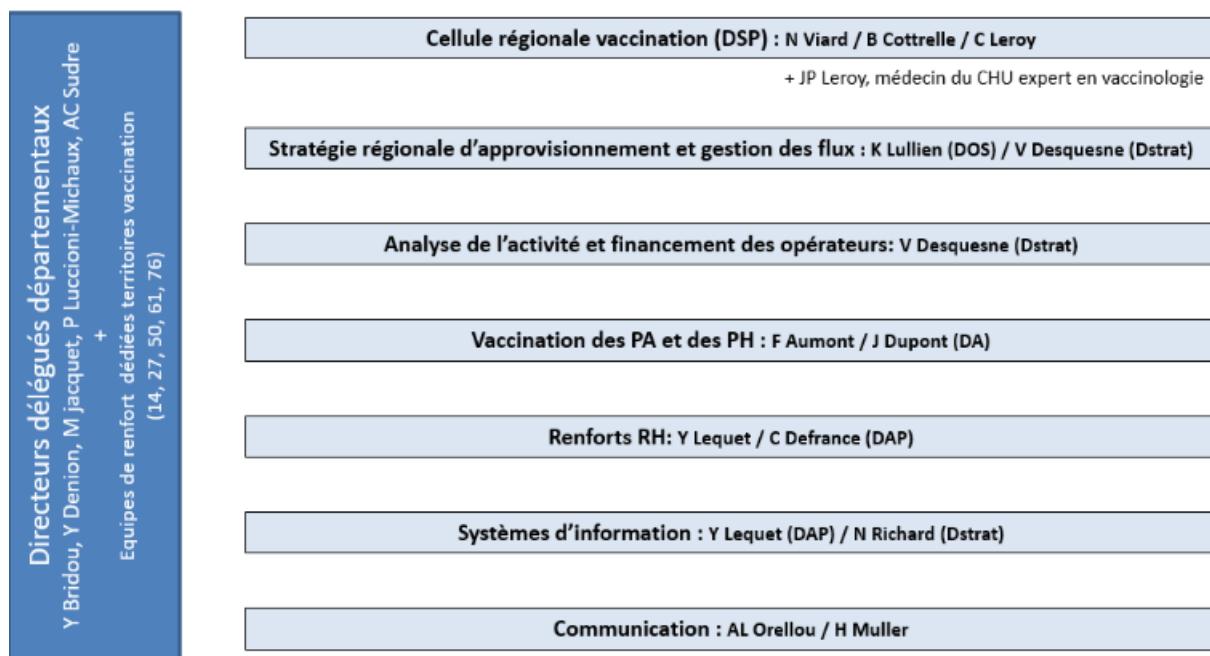


Figure n°31 : Les membres de la cellule COVID-19 au sein de l'ARS
Normandie.(118)

Le dernier point abordé dans ce sujet est le bilan d'un entretien réalisé avec Mme Clara Henry de l'ARS Normandie le 7 décembre 2021.

L'organisation du personnel de l'ARS Normandie s'organise en plusieurs pôles (voir fig n°31) :

- Direction de la santé publique (DSP) dirigée par Mr et Mme Leroy, gestion de la vaccination avec le CHU de Rouen
- Direction de l'Offre de Soins (DOS)
- Direction du pilotage, de la stratégie, des statistiques et des parcours (DSTRAT)
- Direction de l'autonomie (DA), gère les établissements type EHPAD
- Renforts en ressources humaines (RH)
- Système d'information en communication avec Doctolib
- Communication avec la presse et les réseaux sociaux

Le directeur départemental est N. Viard en lien avec le préfet. La cellule de crise COVID est gérée par 5 agents départementaux et 2 agents régionaux qui sont pour la plupart des cadres de santé de profession. L'ARS n'est cependant pas en lien avec les services de pharmacovigilance et reçoit généralement les informations importantes par DGS. Ces informations arrivent souvent peu de temps avant ou voire après celles données au grand public dans les médias.

Les centres de vaccination temporaires sont multiples dans la région, outre le vaccinodrome de l'Aigle (61300), ce sont ouverts en plus de notre centre celui de Vimoutiers, du Sap, Sainte-Gauburge-Sainte-Colombe, Gacé et Sées.

Le Ministère alloue des doses de vaccins aux régions. Les doses sont commandées au niveau Européen, puis National pour être redistribuées dans les régions puis dans les départements. L'ARS est en lien avec le Centre Hospitalier Intercommunal Alençon-Mamers (CHICAM). Ces structures redistribuent ensuite les doses aux différents centres de vaccinations inscrits. Une partie des vaccins est conservée pour des opérations spéciales comme par exemple la protection civile par convention qui réalise des interventions sur différentes manifestations.

La distribution des vaccins aux pharmacies d'officine par les grossistes se fait via un portail de commande directement en relation avec le ministère, mais ce canal de commande est totalement indépendante des ARS.

Au tout début de la vaccination, les ARS avaient des doses de vaccin du laboratoire AstraZeneca pour ensuite se tourner rapidement sur les vaccins à ARNm : le laboratoire Pfizer et Moderna.

Au vu des tensions d'approvisionnement du vaccin du laboratoire Pfizer en décembre 2021 vis-à-vis des épidémies en circulations en Europe de l'Est, le Ministère a mis à disposition le vaccin Moderna®. Des priorités d'utilisation en fonction de l'âge sont recommandées pour la suite :

- Si moins de 30 ans administration du vaccin du laboratoire Pfizer
- Si plus de 30 ans administration du vaccin du laboratoire Moderna

Conclusion :

La réflexion de notre sujet s'est articulé autour de la pensée d'Emmanuel Kant, il stipulait que « La théorie est absurde sans la pratique et la pratique est aveugle sans la théorie ».

Il est donc essentiel de résumer au départ les grands mécanismes immunologiques pour appréhender au mieux cette nouvelle pathologie infectieuse. L'ensemble des soignants, et bon nombre de professionnels, ont été rapidement sollicités pour effectuer des missions sans précédent.

Les nouveaux protocoles sanitaires, la gestion des crises de matières premières et les évolutions hebdomadaires des recommandations liées à la pandémie rappellent le rôle essentiel de l'importance de la formation continue. L'arrivée imminente du Novavax® en France est encore un exemple de changement permanent.

Bon nombre de traitements curatifs ont entraînés des débats médiatiques avec l'avis de nombreux médecins. L'ensemble des personnels soignants de l'hôpital et de ville ont su faire le maximum pour prendre en charge les formes graves de Covid-19. La prise en charge symptomatique reste néanmoins le traitement de référence dans la plupart des cas. Des traitements par anticorps monoclonaux peuvent être utilisés dans certaines conditions.

Les nombreuses technologies autour des vaccins à ARN et ADN n'ont jamais autant avancées qu'au cours de ces 2 dernières années. Plusieurs laboratoires se sont lancés dans la course au vaccin. Les technologies utilisées sont multiples, mais l'importance de la pharmacovigilance a permis d'optimiser la balance bénéfice/risque.

L'entreprise Moderna® pionnière de la vaccination anti-covid, est un exemple de cette nouvelle société. Une découverte récente incrimine la famille herpès virus dans l'origine probable de la sclérose en plaques. Par conséquent, le développement d'essais cliniques autour d'un futur vaccin contre le virus Epstein-Barr verra le jour via ces nouvelles technologies.

Bibliographie :

1. Laurence Rolland, Antonio Cruz Cubas. Vivre & Comprendre Vaccins et vaccinations. 2002. (ellipses).
2. Annick Guimezanes, Marion Mathieu. Vaccination : agression ou protection ? lemuscadier. Inserm; 2015. (Choc santé).
3. Paul, Stéphane; Lelièvre, Jean-Daniel; Le mécanisme d'action des vaccins, le rôle des adjuvants - Immunologie fondamentale et immunopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294756580000316>
4. Michel Vaubourdolle, Anne Collignon. Infectiologie. 3^e éd. 2007. (Le moniteur internat; vol. Tome 3).
5. Les protéines | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
6. Immunité innée : Les premières défenses contre les infections - Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000028#hl0000580>
7. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/article?contentid=926&language=French>
8. Les propriétés du sang - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000254#hl0001100>
9. Présentation des maladies des globules blancs - Troubles du sang [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/pr%C3%A9sentation-des-maladies-des-globules-blancs>
10. Mécanismes effecteurs de l'immunité humorale : Élimination des microbes et des toxines extracellulaires - Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000089#hl0000248>
11. Béné, Marie-Christine; Carcelain, Guislaine; Lelièvre, Jean-Daniel; Lemoine, François; Introduction générale au système immunitaire - Immunologie fondamentale et immunopathologie. In: Immunologie fondamentale et immunopathologie,.
12. Réponses immunitaires humorales : Activation des lymphocytes B et production d'anticorps - Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000089#hl0000248>

13. Réponses immunitaires humorales : Activation des lymphocytes B et production d'anticorps - Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000077#hl0001240>
14. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. Rev Francoph Lab. mai 2019;2019(512):42-51.
15. Paul S., Lelièvre JD. Le mécanisme d'action des vaccins, le rôle des adjuvants. in Collège des enseignants d'immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris, 2e édition, Elsevier Masson; 2018 : 255-62.
16. Les traitements et le Covid 19, Enjeux et réalités scientifiques. med-line. 2020. (Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET)).
17. Sanina N. Vaccine Adjuvants Derived from Marine Organisms. Biomolecules. 3 août 2019;9(8):E340.
18. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association.
19. Autran B, Beytout J, Floret D, et al. Aluminium et vaccins, rapport HAS, 11 juillet 2013. rapport HAS. 2013.
20. Barker CI, Snape MD. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. Lancet Infect Dis. 2014;14(3):227-38.
21. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, et al. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med. 2019.
22. AFSSAPS. Vaccins contre l'hépatite B : résumé des débats de la comission nationale de pharmacovigilance. 2004.
23. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1149-55.
24. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, et al. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):933-4.
25. DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M, DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
26. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of Sars-CoV-2. Nat Med 2020;26(4):450-2.
27. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends Microbiol. 1 janv 2017;25(1):35-48.

28. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*. 25 oct 2003;362(9393):1353-8.
29. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.
30. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Covid-19 Map. Baltimore : Johns Hopkins University & Medecine, 2021. Disponible sur : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
31. Monetti M, Pozzetto B, Plotton C, Gocko X. Le virus Sars-CoV-2 et ses varaints. *exercer* 2021;171:118-27.
32. Zheng BJ, Guan Y, Wong KH, Zhou J, Wong KL, Young BWY, et al. SARS-related Virus Predating SARS Outbreak, Hong Kong - Volume 10, Number 2—February 2004 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 27 nov 2021]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-0533_article
33. Bilan des études sur les réservoirs animaux du coronavirus du SRAS - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170207001050>
34. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*. févr 2021;214:105778.
35. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TT-Y, Perry BW, Castoe TA, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*. nov 2020;5(11):1408-17.
36. Bianchi M, Benvenuto D, Giovanetti M, Angeletti S, Ciccozzi M, Pasquarella S. Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? *BioMed Res Int*. 30 mai 2020;2020:e4389089.
37. Caractérisation génomique et épidémiologie du nouveau coronavirus 2019 : implications pour les origines du virus et la liaison aux récepteurs - ScienceDirect [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302518>
38. Notre travail – Nucleus Medical Media [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.nucleusmedicalmedia.com/ourwork/>
39. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 20 avr 2005;24(8):1634-43.
40. Nucleus Medical Media – Animations personnalisées [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nucleusmedicalmedia.com/>
41. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27:325-28.
42. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity - ScienceDirect [Internet]. [cité 30 nov 2021].

Disponible

sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420315373>

43. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
44. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 6 févr 2020;7:4.
45. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect.* 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30165-1.
46. Sayampanathan A.A., Heng C.H., Pin P.H., Pang J., Leong T.Y., and Lee V.J.: Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2021; 397:pp. 93-94.
47. Coronavirus (COVID-19) [Internet]. [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19>
48. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al (2020) Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382:1653-1659. <https://doi.org/10.1056/nejmsr2005760>.
49. Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, et al (2020) Tropism, repliccation competence, and innate immune responses of thee coronavirus SARS-CoV-2 in humain respiratory tract and conjunctiva : an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2600:1-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4).
50. Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased Mortality of COVID-19 with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in patients with Hypertension:A Meta-Analysis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 27 mai 2020;
51. Chen D , Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 29 fevr 2020;2020.02.27.20028530.
52. LI Y. A Randomized, Open Label, Controlled Clinical Study to Evaluate the Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) in Adult Patients With COVID-19 [Internet]. *clinicaltrials.gov;* 2020 mars [cité 6 déc 2021]. Report No.: NCT04287686. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>
53. Alexandre J, Cracowski J-L, Richard V, Bouhanick B, French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). Drugs acting on renin angiotensin system and use in ill patients with COVID-19. *Therapie.* 20 mai 2020.
54. University of Minnesota. Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization [Internet]. *clinicaltrials.gov;* 2021 août [cité 6 déc 2021]. Report No.: NCT04312009. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>

55. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 1-13. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
56. Bertoletti L, Couturaud F, Montani D, et al (2020) Venous thromboembolism and Covid-19. *Respir Med Res* 100759. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100759>.
57. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C., Voshaar T., Malzahn J., Schillinger G., et al: Case characteristics, resource use, and outcome of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:pp. 853-862.
58. Igor. J Koralnik and Kenneth L. Tyler. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol*. 2020 Jun 7.doi: 10.1002/ana.25807.
59. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*.2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
60. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Santi DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A et al (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
61. Christophe Micas et Benoît Thelliez. L'interview Alain Fischer « C'est une course contre la montre », *Le pharmacien de France*. n°1332. juill 2021;8-10.
62. Covid-19 et santé mentale - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246107221452296>
63. Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, Rodriguez-Jimenez P, Fernandez Nieto D, Rodriguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 29 avr 2020;bjd.19163.
64. Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol*. juin 2020;38(2):69-77.
65. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet Lond Engl*. 12 déc 2020;396(10266):1861.
66. Pergolizzi JVJ, Varrassi G, Magnusson P, LeQuang JA, Paladini A, Taylor R, et al. COVID-19 and NSAIDS: A Narrative Review of Knowns and Unknowns. *Pain Ther*. 2020 May;1-6.
67. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 2020 Sep.
68. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? - Author's reply. *The Lancet. Respiratory medicine*.2020.p. e32-3.

69. Coutinho AE, Chapman KE. The Anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Mar;335(1):2-13.
70. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020 May;1-9.
71. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.22.20137273. Available from: <https://medrxiv.org/content/early/2020/06/22/2020.06.22.20137273.abstract>.
72. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Sep;
73. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research.* 2020.
74. Mei M, Tan X. Current Strategies of Antiviral Drug Discovery for COVID-19. *Front Mol Biosci.* 2021;8:671263.
75. Chen Jun, LIU Danping, LIU Li, Liu Ping et al, A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med sci).* 2020 ;49(1).
76. Malone B, Campbell EA. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol.* sept 2021;28(9):706-8.
77. Rosanna Maccari, rédactrice académique et Rosaria Ottana, rédactrice académique. Découverte, développement et tendances des brevets sur le molnupiravir: un traitement oral potentiel pour le COVID-19 disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8510125/>. 24 sept 2021;
78. LAGEVIO (molnupiravir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304143/fr/lagevrio-molnupiravir
79. Ashwagandha (Withania somnifera) | Creapharma [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/ashwagandha.htm>
80. COVID 19: RONAPREVE autorisé en accès précoce chez les patients hospitalisés et séronégatifs [Internet]. VIDAL. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27809-covid-19-ronapreve-autorise-en-acces-precoce-chez-les-patients-hospitalises-et-seronegatifs.html>
81. DGS-URGENT N°2021_129 : Mise à disposition de la bithérapie d'anticorps monoclonaux des laboratoires AstraZeneca : EVUSHELD(R) (tixagévimab 150 mg /cilgavimab 150 mg. Covid-19: deux nouveaux traitements évalués par la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304161/fr/covid-19-deux-nouveaux-traitements-evalues-par-la-has

82. HAS"Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le Sars-Cov-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux" 25 novembre 2020 : 134 pages.
83. Poland GA et coll. « Sars-CoV-2 immunity : review and applications to phase 3 vaccine candidates » 13 octobre 2020. Site www.lancet.com : 12 pages.
84. La vaccination s'ouvre aux adolescents de 12 à 17 ans dès le 15 juin [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14973>
85. Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre). Comment faire en cas de contre-indication à la vaccination ? [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15102>
86. Exercer, grossesse vaccinées COVID-19 : premiers résultats disponible sur N Engl J Med 2021. doi : 10.1056/NEJMoa2104983. sept 2021;32(175).
87. Copyright CRAT 2020 - Tous droits réservés 2020. Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1123
88. Prévenstuff. AstraZeneca faut-il se faire vacciner ? [Internet]. 2021 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=SxRxkgmg8co>
89. Covid-19 : la HAS recommande d'utiliser le vaccin d'AstraZeneca chez les 55 ans et plus [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244305/fr/covid-19-la-has-recommande-d-utiliser-le-vaccin-d-astrazeneca-chez-les-55-ans-et-plus
90. Sardoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021;384(23):2187-201. doi :10.1056/NEJMoa2101544.
91. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/670-sputnik-v>
92. vaxzevria-previous-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previous-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf
93. Covid-19 : la HAS précise les populations éligibles à une dose de rappel de vaccin [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin
94. covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf
95. Verhoef JJF et Anchordoquy TJ « Questioning the use of pegylation for drug delivery » Drug Deliv Transl Res 2013 ; 3 (6) : 499-503.

96. EMA - CHMP « Public assessment report for Comirnaty. EMEA/H/C005735/0000 »21 décembre 2020 : 140 pages.
97. Jackson NAC et coll. « The promise of mRNA vaccines : a biotech and industrial perspective » NPJ Vaccines 2020;5(11) : 6 pages.
98. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021 - Rapport n°16 : période du 10 septembre au 11 novembre 2021. :34.
99. Baden LR, El Sahly HM, Essing B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med 2021;384(5):403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
100. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 4 févr 2021;384(5):403-16.
101. Faut-il vacciner les enfants contre le Covid-19 ? [Internet]. Sciences et Avenir. 2021 [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/dossier-faut-il-vacciner-les-enfants-contre-le-covid-19_159539
102. Prescrire. tozinaméran (COMIRNATY), vaccin covid-19 ARNm-1273 (COVID-19 VACCINE MODERNA) et pandémie de covid-19. avr 2021;Tome 41(N° 450):245-7.
103. Mathieu Kerneis, Kevin Bihan, Joe-Elie Salem, COVID-19 vaccines and myocarditis, Archives of Cardiovascular Diseases, 2021, in press.
104. Centre régional de PHARMACOVIGILANCE Dr Sophie FEDRIZZI, Pharmacien, PH. Information Pharmacovigilance Vaccins COVID-19 n°9. 7 juill 2021;
105. Dossier thématique - COVID-19 - Suivi des cas d'effets indésirables - ANSM [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins?fbclid=IwAR3HUxklPdBqTB8sebY8c6rJhW0YAIUHI3YKa-W8LNBuujBtEphVuyT6tLs>
106. portfolio_vaccination_anticovid_professionnels_de_sante.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/portfolio_vaccination_anticovid_professionnels_de_sante.pdf
107. Article L1111-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721063/
108. Emilie FERRAT, Yves Marie VINCENT, Rémy BOUSSAGEON, Cédric RAT, Denis POUCHAIN. CNGE, Le vaccin Covid-19 Ad26.COV2.S de Janssen EMA.https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19vaccine-janssen-ema-finds-possible_link_very-rare-cases-unusual-blood-clots_low_blood. mai 2021;

109. Coronavirus I Stratégie vaccinale / Gestion 2021 COVID19 / Sécurité sanitaire / Sécurité / Politiques publiques / Accueil - Les services de l'État en Charente-Maritime [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.charente-maritime.gouv.fr/Politiques-publiques/Securite/Securite-sanitaire/Gestion-2021-COVID19/Coronavirus-I-Strategie-vaccinale>
110. A D, A D. Le Gouvernement ouvre la vaccination aux patients vulnérables à très haut risque à compter du 18 janvier [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/le-gouvernement-ouvre-la-vaccination-aux-patients-vulnerables>
111. COVID19 : nouvelles conditions de conservation pour le vaccin COMIRNATY [Internet]. VIDAL. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27130-covid-19-nouvelles-conditions-de-conservation-pour-le-vaccin-comirnaty.html>
112. MDS_Injection_IM_DSO-FT_-Adultes-046.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dso/documents/Methodes_de_soins/MDS_Injection_IM_DSO-FT_-Adultes-046.pdf
113. dgs_urgent_2022_04_surveillance_15_delai_vaccin_pedia.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_2022_04_surveillance_15_delai_vaccin_pedia.pdf
114. Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3277121/fr/avis-n-2021-0047/ac/seesp-du-8-juillet-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-adaptation-de-la-strategie-vaccinale-devant-l-emergence-de-variants-du-sars-cov-2
115. Covid-19 : la HAS précise la place de Spikevax® dans la stratégie vaccinale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale
116. Vaccin contre le Covid-19 : qui est concerné par la dose de rappel ? [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15120>
117. Ma formation officinale. COVID-19 : Moyens de dépistage et de prévention Support de formation. 16 août 2021;
118. ARS Normandie, Direction du pilotage, de la stratégie et des parcours (DSTRAT). Assemblée générale de l'ARS Normandie. 3 juin 2021;
119. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. Kelso J, éditeur. Bioinformatics. 1 déc 2018;34(23):4121-3.

Annexes

Annexe 1 : Les différents rôles des protéines constituant le SARS-CoV-2.(34)

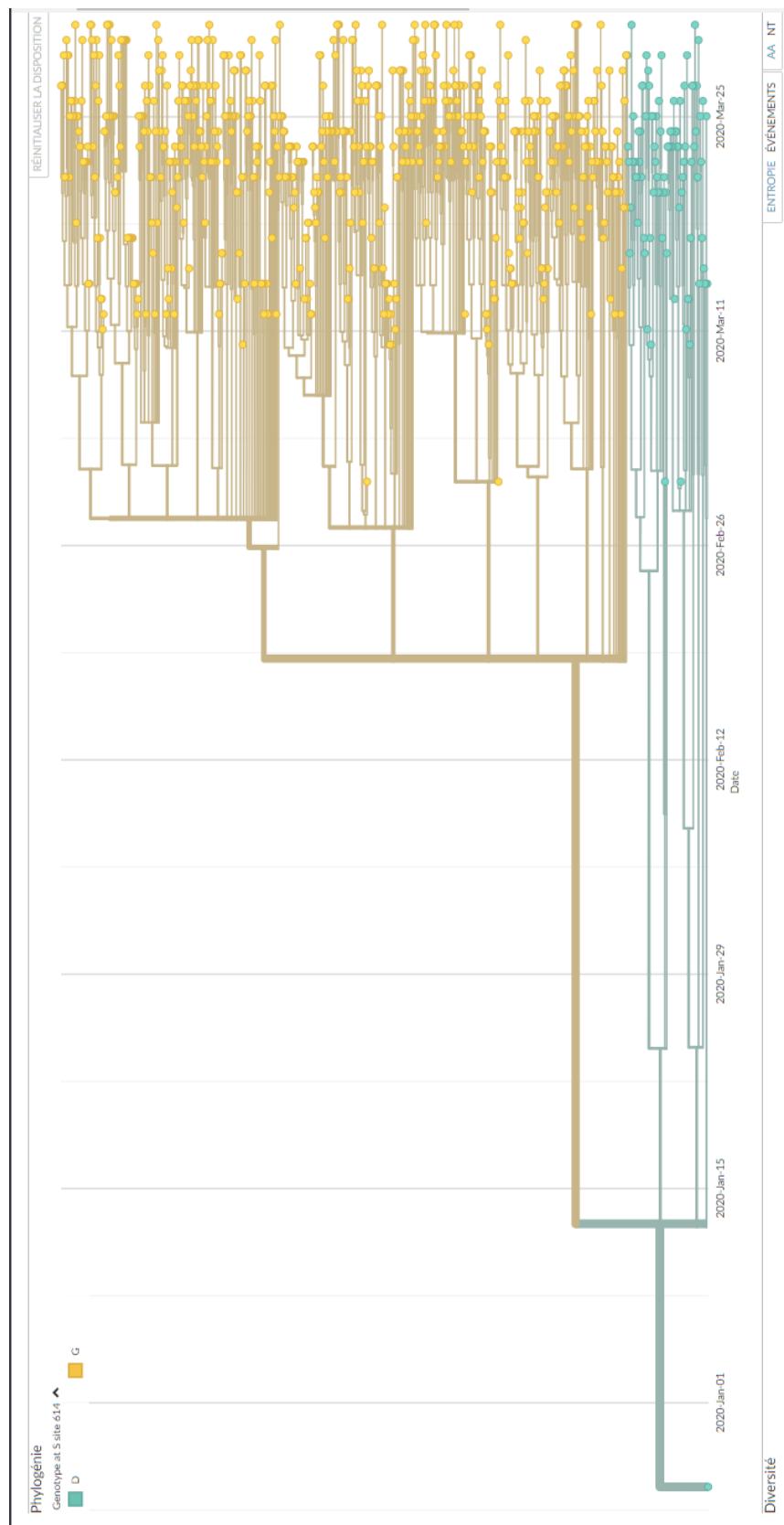
Table 1

Details on the SARS-CoV-2 proteins and their roles.

Proteins	Roles
Nsp1	inhibits host innate immune response; increases proinflammatory chemokine production
Nsp2	acts as an Nsp3 adaptor
PLpro/Nsp3	interacts with Nsp4 and Nsp6 and forms a complex; strips ubiquitin and blocks the host innate immune response
Nsp4	interacts with Nsp3 and Nsp6; anchors the replication complex to double-membrane vesicles
Nsp5/3CLPro	causes cleavage of viral polyproteins, thus decreasing individual Nsps
Nsp6	interacts with Nsp3 and Nsp4; limits the expansion of autophagosome and lysosomal viral degradation
Nsp7/primase	forms the primase complex as part of the replication complex (Nsp7/8/12); can perform both <i>de novo</i> initiation and primer extension
Nsp8/primase	interacts with Nsp7 and the Nsp7/Nsp8 complex, thus forming the RNA transcriptase-replicase complex; the Nsp7/Nsp8 complex stabilizes the Nsp12 regions involved in RNA binding
Nsp9/RNA-binding protein	interacts with the replication complex (Nsp7/8/12)

Nsp10	interacts with Nsp16, which is required for replication; stimulates Nsp16 methyltransferase activity; interacts with Nsp14, thus facilitating exoribonuclease and methyltransferase activities
Nsp12 (RNA-dependent RNA polymerase)	interacts with Nsp7 and Nsp8, thus forming an RNA transcriptase-replicase complex
Nsp13/NTPase/helicase	initiates the capping of viral mRNA (along with Nsp14 and Nsp16) and installs the cap structure onto viral mRNA
methyltransferase/ exoribonuclease/NSP14	repairs mutation errors during replication; involved in viral mRNA capping required for viral RNA synthesis
uridylate-specific endoribonuclease/NSP15	
2'-O-methyltransferase/ NSP16	forms a complex with NSP10; involved in the S-adenosyl-L-methionine cap methylation of mRNA
NSP11	short peptide with unknown function
spike (S) protein	binds the ACE2 receptor on host cells and initiates viral fusion with the host cell membrane
envelope (E) protein	involved in viral assembly
membrane (M) protein	involved in viral assembly
nucleocapsid (N) protein	binds viral RNA
ORF3a	involved in the trafficking of S-protein and apoptosis
ORF3b	inhibits the activities of interferons
ORF6	interferon I antagonist that binds karyopherins and decreases the interferon/antiviral response
ORF7a	involved in virus-induced apoptosis; inhibits CD317, which prevents the release of CoVs
ORF7b	unknown function
ORF8	unknown function
ORF9b	involved in the degradation of signalosomes; limits host cell interferon responses
ORF9c	unknown
ORF10	unknown

Annexe 2 : L'arbre phylogénétique des lignées S et G du site 614 Spike(119)



Annexe 3 : Liste de candidats vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 destinés à la médecine humaine et répertorié par l'OMS. (16)

TECHNOLOGIE	ÉQUIPE DE RECHERCHE	CIBLE	STADE DE DÉVELOPPEMENT	POPULATION CIBLE	IDENTIFIANT
VIRUS INACTIVE	Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm	Virus entier	Phase 1/2	≥ 6 ans	ChiCTR2000031809
VIRUS INACTIVE	Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm	Virus entier	Phase 1/2	≥ 3 ans	ChiCTR2000032459
VIRUS INACTIVE (Adjuvant aluminium)	Sinovac	Virus entier	Phase 1/2 Phase 3	≥18 ans ≥18 ans	NCT04352608/ NCT04383574 NCT04456595
VIRUS INACTIVE	Institute of Medical Biology/Chinese Academy of Medical Sciences	Virus entier	Phase 1	18 à 59 ans	NCT04412538
ADN	Inovio Pharmaceuticals	Protéine Spike	Phase 1 Phase 1/2	≥ 18 ans 19 à 64 ans	NCT04336410 NCT04447781
ADN	Genexine Consortium	Protéine Spike	Phase 1/2	18 à 50 ans	NCT04453389
ADN (Adjuvant)	Osaka University/AnGes/Takara Bio	Protéine Spike	Phase 1/2	20 à 65 ans	JapicCTI-205328
ARN	Moderna Therapeutics/ NIAID	Protéine Spike	Phase 1 Phase 2	≥ 18 ans	NCT04283461 NCT04405076
ARN	BioNTech/ Pfizer/ Fosun Pharma	Protéine Spike	Phase 1/2	18 à 85 ans	NCT04368728
ARN	Imperial College London	Protéine Spike	Phase 1	18 à 75 ans	ISRCTN17072692

ARN	Curevac	Protéine Spike	Phase 1	-	-
VECTEUR VIRAL REPLICATIF (Virus rougeole)	Institut Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg Center for Vaccine Research/Merck	Protéine Spike	Phase 1	18 à 55 ans	-
VECTEUR VIRAL NON REPLICATIF (Adenovirus type 5)	CanSino Biological/ Beijing Institute of Biotechnology	Protéine Spike	Phase 1 Phase 2	18 à 60 ans ≥ 18 ans	ChiCTR2000030906 ChiCTR2000031781
VECTEUR VIRAL NON REPLICATIF (Adenovirus ChAdOx1-S)	AstraZeneca/Oxford University Serum Institute of India /	Protéine Spike	Phase 1/2 Phase 2b/3 Phase 3	18 à 55 ans ≥ 5 ans 18 à 55 ans	2020-001072-15 2020-001228-32 ISRCTN89951424
VECTEUR VIRAL NON REPLICATIF (Adenovirus type 5 Adenovirus type 26)	Gamaleya Research Institute	Protéine Spike	Phase 1 et 2	18 à 60 ans	NCT04436471
SOUS-UNITE PROTEIQUE (Adjuvant Matrix-M (saponines))	Novavax	Protéine Spike	Phase 1/2	18 à 59 ans	NCT04368988
SOUS-UNITE PROTEIQUE (Adjuvant lipidiqe)	Sanofi Pasteur/GSK	Protéine Spike	Phase préclinique	-	-
PARTICULES DE TYPE VIRUS	Osivax	Virus entier	Phase préclinique	-	-

Annexe 4 : Support du portfolio pour la vaccination fournie par le ministère. (106)



Liberté
Égalité
Fraternité



QUESTIONNAIRE VACCINATION CONTRE LA COVID-19

Nom : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Numéro de sécurité sociale : _____

Avez-vous eu un test (PCR ou antigénique) positif il y a moins de deux mois ? Oui Non

Avez-vous reçu un traitement par anticorps monoclonaux contre la Covid-19 dans les deux derniers mois ? Oui Non

Avez-vous de la fièvre aujourd'hui ? Oui Non

Avez-vous reçu un vaccin au cours des deux dernières semaines ?
Si oui lequel : _____ Oui Non

Avez-vous des antécédents d'allergie à certaines substances ? Oui Non

Avez-vous récemment présenté un épisode de myocardite ou péricardite ? Oui Non

Êtes-vous sous traitement anticoagulant ? Avez-vous une baisse des plaquettes ? Avez-vous déjà présenté un syndrome de fuite capillaire ? Oui Non

Pour les enfants âgés d'au moins 12 ans, avez-vous présenté un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) après une Covid-19 ? Oui Non

Pour les personnes ayant déjà reçu une dose de vaccin contre la Covid-19, avez-vous présenté un effet indésirable grave après la première injection ? Oui Non

Les données d'identité recueillies via ce questionnaire seront intégrées dans le traitement de données à caractère personnel « SI Vaccin Covid » mis en œuvre conjointement par le Ministère de la Santé et la Caisse nationale d'assurance maladie et uniquement pour l'organisation, le suivi et le pilotage des campagnes vaccinales contre la covid-19. Pour plus d'informations sur ce traitement, les coordonnées des responsables de traitement, les destinataires ou catégories de destinataires, les durées de conservation ainsi que la possibilité d'introduire un recours auprès de la CNIL, nous vous invitons à consulter les mentions RGPD complètes sur le site ameli.fr ou à flasher le QR Code. Ce questionnaire papier pourra être conservé pendant une durée maximale de trois mois après la date de votre rendez-vous.

Réservez au prescripteur

Date : ____ / ____ / ____

Signature du prescripteur :





AUTORISATION PARENTALE DANS LE CADRE DE LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19

Je soussigné(e),

Parent 1 : _____

Parent 2 (facultatif) : _____

Numéro de sécurité sociale de l'enfant ou du parent / responsable légal de
rattachement¹¹ : _____

certifiant agir en qualité de parent exerçant l'autorité parentale / tuteur légal¹²,
autorise le centre de vaccination de

_____ - à vacciner mon enfant contre la Covid-19¹³ : Oui Non

_____ - à effectuer un test rapide d'orientation diagnostique sérologique :

Oui Non

Nom : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Fait à _____

Le _____

Signature(s) parent(s)

¹¹ Le même numéro de sécurité sociale doit être utilisé pour les deux injections.

¹² Veuillez rayer les mentions inutiles.

¹³ Par dérogation à l'article 371-1 du code civil, la vaccination contre la Covid-19 peut être pratiquée, à sa demande, sur le mineur de plus de seize ans.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

LE SARS-COV-2 ET LA VACCINATION : CAS DE LA MISE EN PLACE D'UN CENTRE DE VACCINATION TEMPORAIRE A LA FERTE-EN-OUCHE

Résumé

La gestion de la pandémie liée au COVID-19 a bouleversé notre société et notre approche aux soins. Des structures de grandes ampleurs ont vu le jour, ce sont les centres de vaccination. Le sujet est abordé par l'histoire et les principes de la vaccination. Des rappels d'immunologie sont synthétisés pour comprendre l'interaction entre le pathogène et l'organisme. L'étude des coronavirus permet d'aborder les symptômes, la clinique et les traitements liés au SARS-CoV-2.

Le vaccin se présente comme la meilleure solution à la prévention de la pandémie. Il est possible d'aider les patients et le système de soins en agissant en amont. Un certain nombre de complications et de séquelles seront ainsi évitées tout en préservant au mieux les services de soins adaptés.

L'idée d'élaborer et de développer un centre de vaccination temporaire à la Ferté-en-Ouche est alors apparue.

TITLE

SARS-COV-2 AND VACCINATION: CASE OF THE ESTABLISHMENT OF A TEMPORARY VACCINATION CENTER AT LA FERTE-EN-OUCHE

Summary

The management of the COVID-19 pandemic has changed our society and our approach to care. Big structures have emerged, these are the vaccination centers.

The subject is approached through the history and principles of vaccination. Immunology recalls are synthesized to understand the interaction between the pathogen and the organism. The study of coronaviruses makes it possible to address the symptoms, the clinic and the treatments related to SARS-CoV-2.

The vaccine presents itself as the best solution to the prevention of the pandemic. It is possible to help patients and the healthcare system by acting upstream. A certain number of complications and consequences will thus be avoided while preserving the best possible care services.

The idea of designing and developing a temporary vaccination center in La Ferté-en-Ouche then appeared.

Mots-clés

Vaccins-vaccine, coronavirus, COVID-19, BNT162 Vaccine, France, immunologie-immunology