HAL
open science

Rôle et importance du pharmacien dans la vaccination contre la COVID-19 à l'officine

Julie Léonelli

To cite this version:

Julie Léonelli. Rôle et importance du pharmacien dans la vaccination contre la COVID-19 à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03555277

HAL Id: dumas-03555277

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555277v1

Submitted on 3 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 06 DÉCEMBRE 2021

PAR

LEONELLI JULIE

Né(e) le 22 Septembre 1994 à Castres

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

RÔLE ET IMPORTANCE DU PHARMACIEN DANS LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19 À L'OFFICINE

JURY

Président : Docteur LEROYER Aurélie

Membres : Docteur CAPELLE Héloïse
Docteur CHALMETON Ludovic

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS	
BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS	
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES	
BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER	
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS. »

REMERCIEMENTS

Madame LEROYER Aurélie
UN IMMENSE MERCI à vous Madame LEROYER Aurélie pour votre implication totale dans ce travail. J'ai trouvé en vous un véritable soutien et une disponibilité sans faille. Vous êtes ma bonne étoile, et je ne vous remercierai jamais assez d'avoir accepté de diriger cette thèse. Grâce à vos encouragements et à vos commentaires, ce travail est devenu beaucoup plus accessible.

Madame CAPELLE Héloïse
MERCI d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. J'ai déjà eu l'honneur de vous rencontrer lors de mon stage hospitalier universitaire en 2018. Un stage durant lequel je vous ai tant admirée pour votre passion et votre dévouement dans votre métier de pharmacien. Je suis sincèrement heureuse de soutenir ma thèse devant vous aujourd'hui.

Monsieur CHALMETON Ludovic
MERCI d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je t'ai rencontré fortuitement dans une petite pharmacie londaise, et depuis ce jour tu as marqué chaque page de ma vie à l'encre indélébile. Je ne trouve pas les mots pour te remercier de tout ce que tu m'as apporté. Non, je ne trouve pas les mots qui pourraient décrire à quel point tu as donné un sens à ma vie, à quel point tu as réussi à gommer tous mes doutes me permettant de m'épanouir et d'aborder le futur avec plus de sérénité. MERCI pour ta bienveillance et ta profonde gentillesse, je suis très fière de te présenter le fruit de mon travail.

Monsieur DAYAN Michael
MERCI de m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie, de me faire confiance, de croire en moi. Je suis fière de travailler à vos côtés et fière des valeurs que vous m'avez transmises.

Mes parents
Papa, maman je fonds en larmes quand je me remémore toutes ces années à vos côtés qui n'ont été qu'amour et bienveillance. Vous êtes mes repères et mes bases, vous m'avez transmis des valeurs incommensurables. Sans vous je ne suis pas entière, je n'ai besoin que de votre présence pour que la vie reste facile. Vos encouragements m'ont toujours donné la force de persévérer et d'avancer dans la vie malgré les épreuves douloureuses. Cette aventure n'aurait pas été possible sans vous. Ma réussite est la vôtre, et j'ai maintenant toute la vie pour vous remercier de votre soutien indéfectible. Je vous aime par-dessus tout.

Mes frères et sœurs
MERCI simplement d'être qui vous êtes et pour votre amour de tous les jours. Une famille nombreuse mais une famille soudée. Mathilde, Benjamin, Émilie et Antoine on est comme les cinq doigts d'une main, inséparables. J'espère que la vie nous permettra de garder ce lien unique et si fort. Les mots me manquent pour vous dire à quel point je vous aime.
MERCI Anthony (et ma sœur) de m'avoir apporté mon prince Théodore qui est le petit être que j'aime le plus dans ce monde. Merci pour toutes tes explications scientifiques et ton aide pendant mes études. Merci de nous supporter (enfin surtout ma sœur) depuis 10 ans.
MERCI Enzo de rendre heureuse mon petit bijou et de m'avoir démontré par A+B qu'il fallait que je passe ma thèse urgemment.

Mes grands-parents
Papi Pierre, Mamie Marie merci d'avoir été ces merveilleux grands-parents remplis d'amour et de tendresse. Vous avez été toujours présents dans les moindres événements de ma vie, grâce à vous j'ai le sens de la famille.
Papi Jean-François merci d'être le papi « désopilant » que tu as toujours été. Merci d'avoir cru en moi et mes capacités depuis que je suis petite.
Mamie Annie, j'aurai tellement aimé que tu sois là aujourd'hui. Tu m'as transmis tout ce que je voudrais transmettre à mon tour. Tu as toujours été mon modèle et mon repère. Je te remercie pour tout cet amour, cette affection, cette tendresse. Ça me déchire le cœur quand j'imagine ma vie sans toi. Et dire que la maladie a emprisonné dans son propre corps la plus belle personne de ma vie. Mon cœur ne s'en remettra jamais. Je t'aime jusqu'aux étoiles.

Ma marraine d'amour
MERCI pour la bienveillance et l'amour que tu me donnes depuis ma tendre enfance. Hypersensible, tu me comprends en tout point et tu m'accompagnes dans le cheminement de ma vie. Si l'empathie était palpable, ce serait bien toi qui la représenterait le mieux.

Mes tontons, mes tatas, mes cousins, mes cousines
Une si belle et grande famille, je suis comblée de grandir à vos côtés.

Mes ami(e)s
MERCI Thomas, pour toutes ces années de folie, tous ces moments de joie, toutes ces crises de rire à ne plus pouvoir s'arrêter, tous tes conseils et tes partages, toutes les fois où il n'y a eu que toi pour me remonter le moral quand j'étais au plus bas. Ces études passées à tes côtés resteront mes plus belles années. Je t'aime tellement mon meilleur ami.
MERCI Fanny, mon petit chat d'être présente depuis toutes ces années, de me soutenir dans les bons et les mauvais moments. Tu es la sœur de cœur que j'ai choisie et je te remercie pour cette amitié si belle, si sincère et si profonde. Je t'aime tellement.
MERCI Jennifer, d'avoir toujours trouvé les mots pour me motiver. Tu es le rayon de soleil qui éclaire ma vie. Ton amitié est un bien si précieux et tellement rare. Je t'aime tellement.
MERCI Camille, Ma polpine d'amour pour tous ces fous rires et ton amitié si belle.
MERCI Marion, pour ton sourire, tu es la plus belle rencontre de mon année 2021.
MERCI Jean-François, mon JEFF, mon faux père, mon binôme de travail. Toujours le sourire et la bonne humeur, sans toi ma vie ne serait pas aussi belle.
MERCI Lucie, ma cousine de cœur toujours présente pour me réchauffer le cœur.
MERCI Inès pour ton amitié et toutes ces années à tes côtés. Elles ont été si belles.
MERCI Antoine, je n'oublierai jamais ce que tu as fait pour moi. Je te souhaite de réussir.
MERCI Adrien pour ton sourire, ta bonne humeur et ton empathie.
MERCI Pépito pour tous ces bons moments passés à tes côtés.

MERCI à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer dans ma vie, bonnes ou mauvaises, elles ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Et enfin MERCI à toutes les personnes présentes aujourd'hui de m'accompagner dans cette grande étape de ma vie.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AME : Agence Européenne du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

CE : Commission Européenne

CEPI : Coalition for Epidemic Preparedness Innovations

COVID-19 : Corona Virus Disease 2019

CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

CTV : Commission Technique des Vaccinations

EDQM : Direction Européenne pour la Qualité des Médicaments et soins en santé

FDA : Food and Drog Agency

FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

GAVI : Global Alliance for Vaccine and Immunization

GISAID : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

MFM : MyoFasciites à Macrophage

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEG : PolyÉthylène-Glycol

PGR : Plan de Gestion de Risque

PRAC : Pharamcovigilance Risk Assessment Committee

PRFI : Pays à Revenus Faibles et Intermédiaires

RBD : Receptor Binding Domain

RE : Réticulum Endoplasmique

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SEP : Sclérose En Plaques

UPSO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

VPH : Virus du Papillome humain

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réduction des maladies infectieuses dans le monde, données de l'OMS, pour les 20 dernières années (7)

Figure 2 : Structure du coronavirus d'après Gautheret-Dejean 2020

Figure 3 : Génomes des coronavirus SARS-CoV et MERS-Cov d'après Wit et al, nat rev microb 2016 (32)

Figure 4 : Cycle de réplication virale du SARS-Cov-2 dans la cellule hôte d'après Zhu et al, J Thor Dis 2013 (33)

Figure 5 : Trajectoire de réponses immunitaires lors d'une infection virale générique (A), d'une infection moyenne au SRAS-CoV-2 (B), d'une infection grave ou fatale au SARS-CoV-2 (C), d'après A.Sette et al (43)

Figure 6 : Différentes étapes d'élaboration d'un vaccin, d'après Blin (46)

Figure 7 : Structure centrale de fusion formée par les domaines HR1 et HR2 dans la protéine S du SARS-CoV-2 (33)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Schémas vaccinaux complets en fonction du vaccin utilisé

Tableau 2 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 selon l'ANSM en France avec le vaccin Vaxzevria (71)

Tableau 3 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 selon l'ANSM en France avec le vaccin Janssen (71)

Tableau 4 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 selon l'ANSM en France avec le vaccin Moderna (71)

Tableau 5 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 selon l'ANSM en France avec le vaccin Pfizer (71)

Tableau 6 : Évolution du taux de vaccination en France de 2008 à 2017

Tableau 7 : Proportion des hommes et des femmes de l'échantillon

Tableau 8 : Réponse à la question : présentez-vous des comorbidités ?

Tableau 9 : Types de comorbidités dont souffrent les patients

Tableau 10 : Réponse à la question : avez-vous bénéficié d'une vaccination antigrippale en officine ?

Tableau 11 : Réponse à la question : avant de vous rendre en pharmacie, avez-vous cherché à vous faire vacciner par un autre moyen ?

Tableau 12 : Réponse à la question : quelles sont les sources d'informations concernant la vaccination contre la COVID-19 ?

Tableau 13 : Réponse à la question : quel vaccin aurait votre préférence ?

Tableau 14 : Réponse à la question : raisons pour lesquelles les patients se vaccinent contre la COVID-19

Tableau 15 : Réponse à la question : quel est votre ressenti sur l'acte de vaccination à venir ?

Tableau 16 : Tableau de satisfaction sur la vaccination à l'officine

Tableau 17 : Réponse à la question : pensez-vous avoir eu des effets secondaires ?

Tableau 18 : Réponse à la question : quels ont été les effets indésirables ressentis ?

I. INTRODUCTION 16

II. LA VACCINATION 17

A. DÉFINITION 17
B. HISTORIQUE DE LA VACCINATION 17
C. BASES IMMUNOLOGIQUES 21
D. EFFICACITÉ ET INTÉRÊTS DE LA VACCINATION 24
1. Mécanismes de la vaccination 24
2. Intérêts de la vaccination 26
E. HÉSITATION VACCINALE ET MOUVEMENTS ANTI-VAX 29
1. Hépatite B et Sclérose en plaques 30
2. Autisme et Rougeole-Oreillons-Rubéole 31
3. Adjuvants vaccinaux et aluminium 32
4. Autres rumeurs 34
5. Hésitation vaccinale concernant la COVID-19 34

III. LA COVID-19 38

A. HISTOIRE DE LA COVID 19 38
B. RÉPLICATION DU VIRUS 39
C. MODES DE TRANSMISSION 44
D. SYMPTÔMES 44
E. DIAGNOSTIC 45
F. TRAITEMENT 46
G. LES VARIANTS 47
H. IMMUNITÉ ADAPTATIVE À LA COVID-19 50

IV. LES VACCINS CONTRE LA COVID-19 53

A. MISE AU POINT D'UN NOUVEAU VACCIN 53
1. Recherche et essais cliniques 53
2. Fabrication d'un vaccin 54
3. Contrôles 56
B. PROCESSUS DE FABRICATION ACCÉLÉRÉ DANS LE CONTEXTE DE LA COVID-19 57
1. Caractérisation de l'agent causal en un temps record 57
2. Connaissances sur l'immunité anti-coronavirus 58
3. Travaux sur les vaccins ARNm 58
4. Plateformes vaccinales 59
5. Effort financier 59
6. Étapes des essais cliniques superposées 60
7. Anticipation de la libération des lots des vaccins 60
C. CLASSIFICATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19 61
1. Vaccins à virus entier inactivés 63
a. Définition 63
b. Avantages/Inconvénients 63
c. Exemples 63
2. Vaccins sous-unitaires 64
a. Mécanismes d'action généraux 64
b. Avantages/Inconvénients 64
c. Exemples 64
3. Vaccins à acides nucléiques 65
3.1 Vaccins à ADN/ARN encapsulés dans des nanoparticules lipidiques 65
a. Mécanismes d'action généraux des vaccins à ADN/ARN encapsulés dans des nanoparticules 65
b. Avantages/Inconvénients des vaccins à ARN/ADN encapsulés dans des nanoparticules 66
c. Exemples des vaccins à ARN/ADN encapsulés dans des nanoparticules 66
3.2 Vaccins à ADN/ARN encapsulés dans des vecteurs viraux 67
a. Mécanismes d'action généraux des vaccins encapsulés dans des vecteurs viraux 67
b. Avantages/Inconvénients des vaccins encapsulés dans des vecteurs viraux 67

c. Exemples des vaccins encapsulés dans des vecteurs viraux 68
D. SCHÉMAS VACCINAUX 69
E. IMMUNOGÉNICITÉ DES VACCINS CONTRE LA COVID-19 72
F. EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA COVID-19 73
1. Moderna 74
2. Pfizer 74
3. Janssen 75
4. Vaxzevria 76
G. EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS CONTRE LA COVID-19 77
1. Surveillance des effets indésirables 77
2. Vaccin Vaxzevria 77
3. Vaccin Janssen 83
4. Vaccin Moderna 85
5. Vaccin Pfizer 87

V. RÔLE ET IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19 90
A. LA VACCINATION : NOUVELLE MISSION DU PHARMACIEN 90
B. MISE EN PLACE DE LA VACCINATION ANTI-COVID À L'OFFICINE 92
1. Les commandes 93
2. Qui peut-on vacciner ? 93
3. L'acte vaccinal 94
4. Observation du patient 95
5. Traçabilité des vaccins 96
6. Facturation 96
C. RÔLE DU PHARMACIEN DANS UNE SITUATION DE PANDÉMIE QUI ÉVOLUE DE FAÇON QUOTIDIENNE 97
1. Exemples de questions et situations au comptoir 99

VI. ENQUÊTE AUPRÈS DU PUBLIC SUR LE THÈME DE LA VACCINATION 103
A. MATÉRIEL ET MÉTHODE 103
B. POPULATION DE L'ÉTUDE 103
C. RÉALISATION DU QUESTIONNAIRE 103
D. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS 105
1. Présentez-vous des comorbidités ? 105
2. Quelles sont les comorbidités dont souffrent les patients ? 106
3. Évaluation de la confiance en son pharmacien concernant la vaccination 107
4. Avant de vous rendre en pharmacie, avez-vous cherché à vous faire vacciner par un autre moyen ? 108
5. Quelles sont les sources d'informations utilisées par les patients ? 109
6. Quel vaccin aurait eu votre préférence si vous aviez eu le choix ? 110
7. Pour quelles raisons vous faites-vous vacciner ? 111
8. Quel est votre ressenti sur l'acte de vaccination à venir ? 111
9. Tableau de satisfaction 112
10. Pensez-vous avoir eu des effets secondaires ? 114
11. Quels sont les effets indésirables ressentis ? 114

VII. CONCLUSION 115

I. INTRODUCTION

La pandémie de la COVID-19 résonne toujours dans nos têtes tel un véritable cataclysme, atteignant plus de 219 millions de cas et 4,55 millions de morts dans le monde (le 6 octobre 2021).

Par son ampleur et sa gravité, la COVID-19 a suscité une mobilisation sans précédent de la communauté scientifique internationale pour contrôler la propagation du SARS-CoV-2. Les gouvernements ont collaboré à l'échelle mondiale pour lutter contre les contacts infectieux.
Les nations ont adopté des mesures barrières ainsi que plusieurs restrictions sociales qui ont bouleversé le quotidien de tout un chacun. Il a fallu déployer toutes les ressources nécessaires, et prendre des décisions cruciales et urgentes pour combattre ce type de coronavirus.
Grâce à cette cohésion historique et inédite, une campagne de vaccination contre ce virus a pu être lancée à l'échelle mondiale et en un temps record.

Le fil conducteur de cette thèse tend à déterminer la contribution du pharmacien d'officine dans la vaccination contre la COVID-19 en situation de pandémie.

La première partie de ce manuscrit permet de rappeler le principe même de la vaccination, ainsi que les enjeux et les craintes inhérents à cette dernière.
La deuxième partie s'attache à définir les principales caractéristiques de la COVID-19 afin de comprendre quelle était l'importance d'une vaccination de la population mondiale.
La troisième partie renseigne sur les vaccins contre la COVID-19 disponibles en pharmacie.
La quatrième partie met en lumière le rôle et l'importance du pharmacien d'officine dans la vaccination contre la COVID-19.
Et la dernière partie rend compte des résultats d'une enquête locale effectuée dans une officine londaise sur le thème de la vaccination avec Vaxzevria.

II. LA VACCINATION

A. DÉFINITION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui administrant un vaccin. (1)
La pharmacopée européenne définit les vaccins comme des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active et spécifique contre l'agent infectant ou la toxine ou l'antigène. Les réponses immunitaires comprennent l'induction des mécanismes innés et adaptatifs (cellulaires, humoraux) du système immunitaire.

Ainsi, si l'organisme se trouve par la suite exposé à ces mêmes agents pathogènes, il est immédiatement prêt à les détruire, ce qui permet de prévenir la maladie.

Il est établi que la vaccination permet de combattre et d'éliminer des maladies infectieuses potentiellement mortelles. On estime qu'ainsi **plus de 2 à 3 millions de décès par an sont évités** grâce à la vaccination. C'est l'un des investissements les plus rentables dans le domaine de la santé. (1)

B. HISTORIQUE DE LA VACCINATION

Dès l'antiquité, il a été remarqué que les personnes contractant une première fois certaines maladies infectieuses ne tombaient pas malades une seconde fois. Ce phénomène s'expliquait soit par l'accoutumance à un poison venant de l'extérieur, soit par épuisement d'une matière interne à l'organisme, innée et potentiellement nuisible.

La variole et les premières inoculations délibérées :
Dès le Vème siècle, la variole est mentionnée dans les textes médicaux chinois.
Mais c'est au cours du XIème siècle que la **pratique de variolisation** se précise en Chine.
La population devait en effet faire face à des épidémies de variole, aussi appelée « petite vérole », qui faisaient chaque fois des milliers de victimes.

Plusieurs idées d'**inoculation** ont été proposées comme utiliser **le pus ou les squames broyés** d'un patient **malade** et les **placer dans les narines d'un sujet sain** ; ou encore faire porter le linge souillé d'un enfant malade à un enfant sain durant plusieurs jours.
En bref, le principe était de prélever du liquide des pustules varioliques d'un individu modérément infecté pour les inoculer à des personnes saines, dans le but de déclencher une forme légère de variole afin de les immuniser.

C'est dans ce contexte sanitaire que les **premiers exemples d'immunisation** sont relatés. L'efficacité de la procédure de variolisation se faisait de plus en plus ressentir : en 1721, à Boston, le taux de mortalité c'est-à-dire la proportion des victimes par rapport à la population totale des individus « variolisés » était plus de sept fois inférieur à celui observé parmi les individus « non variolisés » (selon Moser). (2)
Toutefois, les résultats étaient irréguliers et des personnes continuaient de mourir à cause de la variole.

Dans les années 1770, un éleveur ayant lui-même contracté une vaccine transmise par son troupeau atteint de variole bovine, décida d'inoculer de la vaccine à sa femme et ses enfants afin de les protéger d'une épidémie de variole. Cette méthode leur a conféré une immunité longue de 15 ans.

À la fin du 18ème siècle, un médecin de campagne anglais, **Edward Jenner**, expérimente une nouvelle technique d'inoculation. Dans un premier temps, il inocule du pus de vache souffrant de la variole bovine dans la peau d'un enfant de 8 ans. Puis, un mois plus tard, il inoculait du pus de variole humaine pour contrôler si le sujet avait bien été immunisé.

Ce travail fut la première approche scientifique de **contrôle de maladie infectieuse**.
Si on inoculait le virus de la variole de la vache à une personne saine, sous la forme de doses prélevées sur une personne infectée par la vaccine, cette personne serait automatiquement protégée. Autrement dit : « une forme de maladie bénigne pour l'homme, mais voisine d'une maladie mortelle peut nous protéger contre celle-ci ».
Il constata également que l'**immunité** conférée ne **persistait pas** toute la vie ; d'où la naissance de l'idée des doses de **rappel**.

Par la suite, des médecins et biologistes poursuivirent ces travaux d'immunisation devenant de plus en plus rationnels.
À la seconde moitié du 19ème siècle, **Pasteur** (1822-1895) a pu démontrer les mécanismes d'une **immunité active durable et protectrice** par l'utilisation de germes atténués.
Il travaillait sur les animaux d'élevage cherchant à déterminer le rôle des microbes dans la survenue des maladies contagieuses.
Ainsi, il réussit à démontrer que le choléra des poules était dû à une bactérie.
Il avait déniché des vielles cultures de cette bactérie dans son laboratoire pour les administrer à des volailles.
Le constat fut sans appel ; elles tombent malades mais ne meurent pas, et ce même avec des germes frais et virulents.
C'est en 1881 que Pasteur énonce pour la première fois le principe de la vaccination « inoculer des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, afin de contracter une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ».
Pasteur orienta ses recherches sur une maladie touchant à la fois les animaux et les hommes : la rage. Il parvint à isoler, **purifier et inactiver** la souche de l'agent contagieux à partir de cerveaux humains morts de cette maladie. En 1885, il venait de mettre au point le premier **vaccin humain à virus atténué**.

En continuant les recherches, le virus employé dans le vaccin contre la rage fut détruit, ouvrant ainsi la voie à des vaccins à base de microbes tués.
La démarche de Pasteur restait empirique, car il ignorait quel était l'agent infectieux responsable de la rage. C'est pourquoi les recherches furent destinées **à isoler les agents infectieux** responsables des épidémies. Les scientifiques démontrèrent que ce sont les toxines sécrétées par le bacille de la diphtérie et du tétanos qui rendent ces maladies redoutables.

Parallèlement, Von Behring fit la **découverte des anticorps**. Cette dernière ouvrit la voie à la production des vaccins contenant des « anatoxines », c'est-à-dire des toxines modifiées pour leur faire perdre leur toxicité. Au total, à cette période on dénombrait cinq vaccins qui ont été développés contre les maladies suivantes : la variole, la rage, le typhus, la peste et le choléra.
Pour ces trois dernières maladies, la technique de production de vaccins appréhendée était l'**inactivation**.

Le XXème siècle connaîtra quant à lui un véritable essor de la vaccination et de ses techniques qui permettra d'éliminer des infections potentiellement mortelles.
Au début du XXème siècle, Albert Calmette et Camille Guérin ont obtenu le premier vaccin antituberculeux à partir d'une souche atténuée de *Mycobacterium bovis*. Le fameux **BCG**, bacille Calmette et Guerin, qui reste à l'heure d'aujourd'hui le vaccin le plus utilisé.

De nombreux vaccins seront développés par la suite dont les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la fièvre jaune ou encore la grippe. C'est en **1902** que débute en France **l'obligation légale de vaccination**, limitée d'abord à celle contre la variole. Vers la fin du XXème siècle, les techniques de recombinaison génétique permettront de produire de nouveaux vaccins à des coûts raisonnables.

Depuis tout un éventail de vaccins potentiels contre différentes maladies sont en préparation, et ceux déjà sortis sont réévalués et améliorés en permanence.

Les progrès réalisés en l'espace de 150 ans de vaccination sont énormes, et c'est une belle victoire qui touche aujourd'hui le monde entier. (2)

C. BASES IMMUNOLOGIQUES

Quel est le but du système immunitaire ?
De façon simple, reconnaître le soi et le non-soi, les séparer et retirer le non soi de l'organisme.
Normalement, les pathogènes ne passent pas les **barrières mécaniques**, **physiques et chimiques** qui nous protègent.
Ces barrières sont constituées par la peau et les muqueuses, le mucus et les cils qui tapissent l'appareil respiratoire, les composants bactéricides contenus dans certains liquides, la flore bactérienne présente dans plusieurs surfaces du corps.

En cas de blessures, les agents pathogènes peuvent pénétrer l'épiderme.
Les premières lignes de défense de la réponse immune sont mobilisées, il s'agit de l'**immunité innée**. Elle agit de la même manière quelle que soit la nature de l'agent infectieux.
Cette réponse **rapide et non spécifique** permet de commencer à neutraliser le pathogène.

Les cellules de l'immunité innée sont représentées par :

- Les **cellules phagocytaires qui** ingèrent les agents infectieux et les détruisent grâce à leur action de phagocytose : les macrophages et les polynucléaires neutrophiles
- Le **système du complément** ; assez complexe, il s'agit d'un ensemble de protéines enzymatiques logées dans le sang, qui attire les cellules de l'immunité innée
- Les **cellules dendritiques** ; la cellule dendritique phagocyte le pathogène et migre en empruntant la circulation lymphatique jusque dans les ganglions (organes lymphoïdes secondaires).

Lorsqu'un virus ou une bactérie a réussi à franchir la première barrière de défense de l'organisme, une deuxième ligne se met en action : c'est l'immunité **adaptative**, qui se met en place dans les ganglions et autres organes lymphoïdes secondaires.
Ce deuxième bouclier protecteur fait appel à des globules blancs spécifiques aux vertébrés, les lymphocytes, qui sont des cellules très spécialisées capables de s'opposer à un antigène agresseur et un seul. Il y a en principe dans notre corps autant de types de lymphocytes que de types d'antigènes. Lorsqu'un antigène agresseur a réussi à franchir la première barrière de défense de l'organisme, ces lymphocytes se mobilisent et quand ils reconnaissent spécifiquement la nature et l'identité de l'intrus, ils s'activent.

Dans le cas d'un virus endocellulaire, ce qui veut dire qu'il exerce son pouvoir infectieux en s'insérant au cœur même de la cellule, le pathogène franchit sa membrane, pénètre à l'intérieur du cytoplasme où il se multiplie avant de se propager dans l'ensemble du corps. La cellule infectée présente alors à la surface de sa membrane des éléments identificateurs de l'antigène d'un agresseur qu'il l'a contaminé. On les appelle « peptides antigéniques ».
La cellule est à partir de ce moment-là considérée comme étrangère à l'organisme.

La réponse de l'immunité adaptative est dite à médiation cellulaire lorsqu'elle est dirigée contre des antigènes se logeant au cœur des cellules.
Tout commence lors de la réaction inflammatoire ; certaines cellules immunitaires, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), rentrent les premières en contact avec l'antigène agresseur, le captent et présentent des fragments de ce pathogène à leur surface.
Les CPA migrent vers les ganglions lymphatiques où résident des lymphocytes T4 et T8 dormants.

Elles présentent le peptide antigénique aux lymphocytes et seul le lymphocyte ayant le récepteur spécifique à l'antigène présenté s'activera.
Une fois le message transmis et le dialogue établi, le lymphocyte concerné est « activé » et se multiplie en un grand nombre de clones afin de préparer une « armée » de lymphocytes effecteurs, c'est ce qu'on appelle « l'expansion clonale ».

Certains des clones deviennent des LT mémoires, d'autres deviennent les LT effecteurs capables de synthétiser et de sécréter des médiateurs chimiques : des cytokines, nommées interleukines ou lymphokines qui vont déclencher la réaction d'autres cellules.

Lorsque ce sont les LT8 qui sont activés, ils deviennent des cellules tueuses qu'on appelle lymphocytes T cytotoxiques, qui vont patrouiller dans l'organisme afin de reconnaître puis de détruire les cellules infectées. Lorsque ce sont les LT4 qui sont activés, ils se différencient en lymphocytes auxiliaires dits « helpers » de type Th1, ainsi capables d'augmenter le pouvoir bactéricide des cellules phagocytaires de l'immunité innée.

Mais d'autres agents infectieux peuvent agir en demeurant à l'extérieur des cellules.
Contre ces antigènes agresseurs nommés extracellulaires, la réponse adaptative est dite à médiation humorale.

L'identification de l'antigène agresseur est opérée par les lymphocytes B qui sont des CPA capables de migrer vers les organes lymphoïdes secondaires pour présenter un fragment du pathogène à des LT4. Le LT4 qui reconnait spécifiquement l'antigène est activé, subit une expansion clonale et se différencie en lymphocyte auxiliaire dit « helper » de type Th2 capable d'aider les lymphocytes B à produire des anticorps.
Les Ly B produisent alors des anticorps circulants spécifiquement dirigés contre l'antigène concerné.

Ces anticorps circulants sont sécrétés en grande quantité dans le plasma à raison de 2000 à 5000 à la seconde. Dès qu'ils rencontrent l'antigène agresseur, ils se lient à lui en nombre et le neutralisent. Toutes les cellules mortes, ainsi que les débris cellulaires résultant de la réponse immunitaire, sont éliminés par les macrophages « les éboueurs » du corps humain.

D. EFFICACITÉ ET INTÉRÊTS DE LA VACCINATION

1. Mécanismes de la vaccination

Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux et induisent les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle. La vaccination reproduit le schéma d'une stimulation adaptative sans prendre le risque de développer la maladie. Elle exploite la mémoire du système immunitaire et sa capacité à se défendre lors d'un contact ultérieur avec l'agent pathogène afin de prévenir l'apparition des symptômes.

La réponse immune se traduit par la production d'anticorps, les réactions cellulaires et la réponse anamnestique « mémoire ».
En fonction du germe, la vaccination peut déclencher une réponse humorale ou cellulaire ou bien les deux en même temps.
Pour les germes extracellulaires, la vaccination engendre une production d'anticorps (réponse humorale), ainsi qu'une production de lymphocytes T CD4+ auxiliaires amplifiant la production d'anticorps.
Pour les germes intracellulaires, elle déclenche une production de lymphocytes T CD4+ et CD8+ producteurs de cytokines et d'activités cytotoxiques.

La vaccination repose sur la mémoire immunitaire.
Les **cellules effectrices T** apparaissent hâtivement, leur nombre croît rapidement mais leur durée de vie est courte, de l'ordre de quelques jours. Leur population atteint son maximum au bout d'une semaine puis tend à disparaître entre deux et six semaines. Elles laissent la place à des **cellules T mémoires** circulant dans l'organisme et colonisant la plupart des organes lymphoïdes, notamment le thymus. Leur nombre est maximal entre deux et six semaines après l'inoculation. Elles peuvent rester détectables plusieurs années car elles diminuent très lentement. (3)

La réponse humorale apparaît lentement (deux à plusieurs semaines). Cette réponse offre une discrète protection lors de ses débuts car elle est principalement médiée par des IgM de faible affinité. Le nombre des cellules B mémoires est maximal au bout de dix à quinze semaines et diminue lentement.

Les cellules B mémoires sont le support de la réponse anamnestique en anticorps. Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou certains de ses antigènes, les cellules B sont rapidement réactivées, aidées par les cellules T mémoires. Le délai de réponse se raccourcit, les anticorps augmentent rapidement et atteignent des titres très élevés. Les IgG et IgA ont la même spécificité mais une plus forte affinité doublée d'un grand pouvoir protecteur. (3)

La mémoire immunitaire T intervient également pour les mycobactéries : elle favorise une réaction anticipée et intense observée lors d'une seconde inoculation d'une mycobactérie. Les cellules T CD4+ et CD8+ mémoires mettent rapidement en place des taux élevés de nouvelles cellules effectrices, lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T helper. (3)

On distingue donc deux réponses lors d'une vaccination.

La réponse primaire détermine le premier contact avec l'antigène. Il y a une période de latence d'environ 5 jours qui correspond au délai entre l'injection du vaccin et l'apparition des anticorps. La période de croissance du taux d'anticorps dure de quatre jours à deux semaines à partir de la fin de la période de latence. La réponse primaire est caractérisée par une majorité d'IgM à faible affinité. La période de décroissance, c'est-à-dire la baisse du taux d'anticorps à partir de la fin de la période de croissance, est plus ou moins longue et dépend du taux de synthèse des anticorps.

La réponse secondaire est le deuxième contact avec l'antigène. Cette période se caractérise par sa rapidité d'apparition et son intensité. La période de latence est plus courte voire inexistante et le taux d'anticorps atteint son maximum en quelques jours. Il y a une majorité d'IgG avec une amplitude et une affinité plus élevées. Les injections de doses de rappel se basent sur ce type de réponse, d'où la nécessité de respecter un délai adapté entre une première injection et un rappel.

2. Intérêts de la vaccination

On peut dire sans accentuer la vérité que la vaccination a connu de réels succès et reste le moyen le plus efficace et le moins coûteux de se protéger contre les maladies infectieuses et certains types de cancers.

La vaccination vise **deux objectifs**. Le premier est de procurer un **bénéfice individuel**, en s'opposant aux effets pathogènes des agents infectieux, générant une immunité personnelle et directe. Le deuxième est d'assurer un **bénéfice collectif** de santé publique, en limitant la circulation et la transmission de ces agents, générant ainsi une immunité collective.

La couverture vaccinale correspond à la **proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné**. Elle est le rapport entre le nombre de personnes correctement vaccinées, c'est-à-dire ayant reçu à un âge donné le nombre de doses requises, et le nombre total de personnes qui auraient dû l'être dans la même population. Lorsqu'une proportion suffisamment élevée de la population est vaccinée, la transmission de l'agent infectieux est stoppée, protégeant ainsi les non vaccinés, qui peuvent être trop jeunes, trop vulnérables ou trop immunodéprimés pour recevoir des vaccins.

« La commission technique des vaccinations (CTV) a été créée le 22 mars 2017, afin d'assurer les nouvelles missions en matière de vaccination de la HAS (article 4 de la loi n°2017-220 du 23 février 2017). Elle reprend les anciennes missions du comité technique des vaccinations (CTV) du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). La commission a pour but, dans le cadre de la participation de la HAS à l'élaboration de la politique de vaccination, de préparer les délibérations du collège relatives notamment **aux recommandations vaccinales**, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé, **au calendrier vaccinal** arrêté par le ministre chargé de la santé, **aux mentions minimales obligatoires des campagnes publicitaires** portant sur des vaccins. La CTV collabore également à la préparation des avis de la commission de la transparence et de la commission d'évaluation économique et de santé publique portant sur des vaccins. » (4) Lorsque la CTV inclut une nouvelle recommandation dans le calendrier vaccinal, les données de couverture vaccinale permettent de constater si ces nouvelles directives ont été correctement respectées dans la réalité. Ainsi, la couverture vaccinale est un **bon indicateur** pour suivre et évaluer les programmes de vaccination.

Une couverture vaccinale élevée constitue un élément clé dans le contrôle des maladies infectieuses, permettant de protéger une population contre une maladie donnée.

Les avantages que procure la vaccination sur la santé sont avant tout la **réduction de la morbidité et de la mortalité** liées aux maladies infectieuses. (5) Par exemple, la vaccination contre la **coqueluche,** généralement administrée en combinaison avec les vaccins diphtérique et tétanique chez l'enfant, bénéficie de la même couverture vaccinale que ces antigènes chez l'enfant de moins d'un an, soit environ 80 % pour trois doses. Le nombre de décès par coqueluche estimé par l'OMS se situe autour de 254 000 en 2007 alors qu'il était d'un million en 1980. (6)

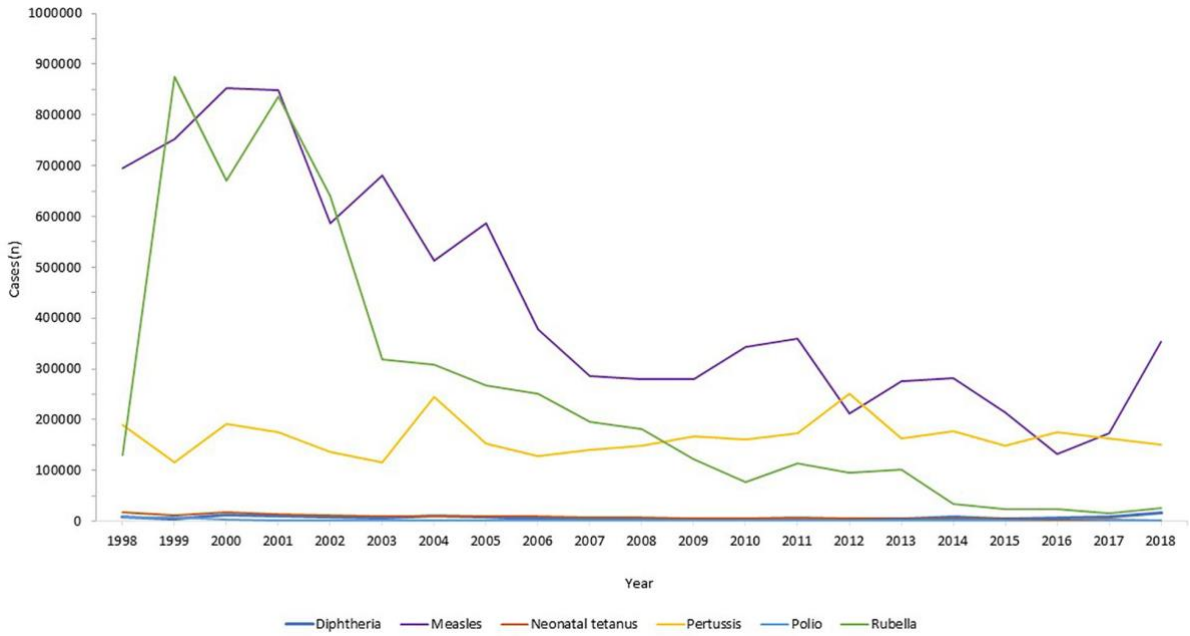


Figure 1 : Réduction des maladies infectieuses dans le monde, données de l'OMS, pour les 20 dernières années (7)

La vaccination permet d'éradiquer des maladies infectieuses. (Figure 1)

Par exemple, le 9 décembre 1979, une commission mondiale a certifié que la variole avait été éradiquée et cette certification a été officiellement acceptée par la trente-troisième assemblée mondiale de la Santé en 1980. (7)

Les vaccins peuvent réduire les infections secondaires qui compliquent les maladies évitables par la vaccination. Par exemple, les vaccinations antigrippales peuvent être bénéfiques pour prévenir les complications et la morbidité des surinfections bactériennes à type de pneumonie et otite moyenne aiguë que l'on rencontre lors d'une infection par le virus de la grippe. (5)

La vaccination permet de **prévenir certains cancers lorsque les agents infectieux sont impliqués dans la cancérogenèse.**

Le virus du papillome humain (VPH) sexuellement transmissible peut-être responsable d'infections des voies génitales et de l'oropharynx en tant que précurseurs de cancers (col de l'utérus, vagin, vulve, pénis, tractus anal ou le pharynx). On sait que les sérotypes 16 et 18 présentent un risque élevé de cancer du col de l'utérus. Une campagne de vaccination contre le VPH des filles âgées de 9 à 13 ans (notamment contre les sérotypes 16 et 18) a été lancée il y a plus de dix ans afin de les protéger avant qu'elles ne deviennent actives sexuellement.
Et, après plusieurs années d'utilisation de ce vaccin, on peut dire que le vaccin a le potentiel de prévenir la plupart des cancers du col de l'utérus et de réduire encore plus l'incidence des autres cancers liés au VPH chez les hommes et les femmes. (8)

De plus, la vaccination présente un rôle crucial pour prévenir **la résistance aux antibiotiques en limitant les infections et le recours à ceux-ci**.
Elle permet également des **bénéfices économiques**, avec moins d'argent dépensé en raison des coûts évités grâce à moins de tests médicaux, de procédures, de traitements et moins de temps d'arrêt de travail par les patients/parents.

Dans une certaine mesure, la vaccination entraîne un **gain de productivité**. Par exemple, les enfants en bonne santé obtiennent de meilleurs résultats scolaires à l'école grâce à une meilleure assiduité et de meilleures performances cognitives. (5)

Pour conclure sur cette partie, l'impact des vaccins est vaste et de grande envergure mais il reste encore des défis à relever pour fournir des vaccins à tous les enfants et personnes vulnérables dans le monde.

E. HÉSITATION VACCINALE ET MOUVEMENTS ANTI-VAX

L'OMS répertorie l'hésitation vaccinale comme l'une des dix menaces pour la santé mondiale. (9)
L'OMS déclare que « la méfiance à l'égard des vaccins, c'est-à-dire la réticence à se faire vacciner ou le refus de vaccination alors que les vaccins sont disponibles, risque de **remettre en cause certains des progrès obtenus dans la lutte contre des maladies** à prévention vaccinale ». Cette organisation rappelle que la vaccination permet d'**éviter deux à trois millions de décès** par an.

Malgré les progrès de la vaccination, une **acceptation continue** du public est nécessaire pour maintenir l'immunité collective, prévenir les épidémies de maladies évitables par la vaccination. Et, si on se donne les moyens d'améliorer et de renforcer la couverture vaccinale, on pourrait sauver 1,5 millions de vie en plus chaque année. (9)
Le mouvement anti-vax est un mouvement populaire qui partage des fausses informations pour promouvoir des messages sur les dangers et les conséquences présumées de la vaccination, appelant à la non-vaccination partielle ou totale. La conséquence principale de cette méfiance est la diminution de la couverture vaccinale de plusieurs maladies.

Du plus loin que je me souvienne, les vaccins ont toujours été source de polémique. Pourtant, lorsque la menace est grande, les contraintes et risques inhérents à la vaccination semblent être oubliés par l'ensemble de la population, mais dès que la menace s'estompe, le doute sur la vaccination refait surface. Peut-être pourrait-on dire que le problème commence par la désinformation et le manque d'expérience. En effet, les jeunes parents des pays industrialisés n'ont pas connu les épidémies de varioles ou encore les maladies contre lesquelles ils vaccinent leurs enfants, ce qui biaise totalement leur évaluation du rapport bénéfice/risque.
L'idée est qu'il n'y a plus d'intérêt à se faire vacciner contre une maladie qui a presque disparu. N'ayant pas conscience du danger, car ils estiment la probabilité d'en contracter une à un risque proche de zéro, ils ne veulent plus faire vacciner leurs enfants. **Le bénéfice lié au risque est ainsi sous-évalué alors que le risque est surévalué.**

On ne peut que constater le rôle central des médias dans cette hésitation vaccinale. Dès qu'une information alarmiste d'un vaccin est annoncée, par précaution les personnes se disent qu'il vaut mieux s'abstenir de se faire vacciner. Ces désinformations saturent les médias pendant quelques jours mais mettent des mois voire des années à être infirmées par le biais d'enquêtes épidémiologiques. C'est dans ce contexte que diverses polémiques concernant la vaccination ont éclaté.

1. Hépatite B et Sclérose en plaques

En France, c'est en 1994 qu'une campagne nationale de vaccination contre l'hépatite B avait été lancée, en accord avec les recommandations de l'OMS qui souhaitait éradiquer cette maladie, et avait pour cible les nourrissons et les enfants scolarisés en classe de 6ème, avec des mesures de rattrapage pour les adolescents. C'est à la suite d'observations de cas de sclérose en plaques (SEP) chez des personnes récemment vaccinées contre l'hépatite B, que le vaccin a été accusé de provoquer cette maladie dégénérative.

En 1997, une association de victimes du vaccin contre l'hépatite B « REVAHB » voit le jour en France à l'initiative d'un médecin généraliste.
Sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu être prouvé, le 1er octobre 1998, le ministre de la santé Bernard Kouchner décide de suspendre la campagne de vaccination en milieu scolaire. Cette interruption finira d'altérer la confiance de la population et des professionnels de santé. La perte de confiance fut extrême car c'était comme reconnaître l'existence d'une relation entre la vaccination et le développement de la maladie. (10)

De 1999 à 2009, les études épidémiologiques sont réalisées pour estimer le risque éventuel d'un lien entre la vaccination anti-hépatite B et une première atteinte ou une rechute de sclérose en plaques. Aucune de ces études internationales et validées n'a réussi à mettre en évidence un lien de causalité entre ce vaccin et la SEP. (10)

En 2011, la Commission Nationale de Pharmacovigilance française a estimé que les données scientifiques disponibles n'avaient pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination contre l'hépatite B. (10)

Une méta-analyse publiée en 2017 par J. Mouchet et al, a identifié 13 études ayant évalué le risque de démyélinisation centrale et de SEP après la vaccination contre l'hépatite B. Les résultats n'ont montré aucune corrélation entre le vaccin et une augmentation des cas de sclérose en plaques post-vaccinale. Il ne s'agit que d'une simple coïncidence entre ce vaccin et ces maladies. (11)

2. Autisme et Rougeole-Oreillons-Rubéole

En Grande-Bretagne, il s'agissait d'une rumeur selon laquelle le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) provoquerait des cas d'autisme.

En 1998, le chirurgien Andrew Wakefield, premier auteur de la publication, publie dans le journal médical britannique *The Lancet*, une étude remettant en cause l'innocuité du vaccin ROR. Le travail porte **sur 12 enfants** et conclut que le vaccin ROR est responsable d'un tableau combinant un autisme et des troubles digestifs. (12)

Lors d'une conférence de presse dans un hôpital londonien, le chirurgien avait conseillé aux parents d'immuniser leurs enfants avec un vaccin monovalent contre chacune des trois maladies, qu'il estime moins dangereux que le vaccin combiné. Cette controverse, prenant une ampleur considérable auprès du grand public, fut à l'origine d'**une baisse importante de la couverture vaccinale du ROR au Royaume-Uni dès l'année 1998.** Ce refus de vaccination engendra la recrudescence des cas de **rougeole**, qui était en régression constante depuis 1994-1995. (13, 14)

En parallèle, les conclusions de cet article commençaient à être contestées sur le plan scientifique. Les données exposées dans le manuscrit résultaient finalement d'une fraude. Il aura fallu attendre 2010 pour que l'article soit désavoué et supprimé par le journal scientifique. (15)

En 2019, une étude danoise extrêmement complète, menée par Anders Hviid, vient mettre en lumière cette carence de lien. Elle est basée sur les données de l'ensemble des enfants danois nés de 1999 à 2010, suivis jusqu'en 2013. Les chercheurs ont comparé le nombre d'enfants ayant reçu un diagnostic d'autisme parmi les vaccinés et les non-vaccinés, et n'ont trouvé aucune différence.

Ils ont pris en compte énormément d'éléments, notamment les antécédents d'autisme dans la famille, l'âge des parents, le tabagisme pendant la grossesse, la prématurité, le score d'Apgar à la naissance (évaluation de la vitalité du nourrisson), le poids de naissance et le périmètre crânien.

L'étude permet d'attester que la vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR) n'augmente pas le risque d'autisme, ne déclenche pas d'autisme chez les enfants ayant des facteurs de risque et n'est pas associée à l'apparition de cas d'autisme après la vaccination**.** (14)

Ces études épidémiologiques ont été menées pour délier les pensées et les fausses croyances. Pourtant, si l'on prend le temps de regarder les réseaux sociaux (facebook etc.), cette croyance garde de la visibilité et reste fortement ancrée dans les mémoires.

3. Adjuvants vaccinaux et aluminium

Pourquoi utilise-t-on de l'aluminium dans les vaccins ?

Les sels d'aluminium (hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, et sulfate de potassium et d'aluminium) sont utilisés comme adjuvants dans certains vaccins, afin d'améliorer la réponse immunitaire.

L'aluminium n'est pas un composant minéral de l'organisme humain et sa présence est toujours d'origine exogène. L'exposition à l'aluminium provient essentiellement des aliments, de l'eau, de médicaments tels que certains pansements gastriques et médicaments anti-acides, des onguents, des anti-transpirants, des adjuvants vaccinaux et parfois d'une exposition accidentelle ou professionnelle. (16)
De ces entrées, seule une petite quantité d'aluminium circule dans le flux sanguin, le reste sort avec les selles. Une fois dans la circulation sanguine, l'aluminium est rapidement traité et éliminé dans l'urine. La quantité restante dans notre corps est stockée dans les os, les poumons, le foie et une plus faible partie peut s'accumuler dans le cerveau. (17)

Les apports totaux (non professionnels) sont estimés à 3-15 mg/jour. La dose d'aluminium maximale contenue dans les vaccins utilisés en France chez le nourrisson est de 0,82 mg, inférieure à la limite supérieure de 1,25 mg figurant dans la monographie des vaccins de la Pharmacopée européenne. (16)

Depuis plus de soixante ans, la France fait l'objet de controverses relatives à la sécurité de l'aluminium utilisé comme adjuvant dans la plupart des vaccins dans tous les pays du monde. Depuis 1982, la présence de granulomes à aluminium dans les muscles où sont injectés les vaccins est un phénomène connu. En 1997, suite à des travaux sur des biopsies musculaires, le professeur Gherardi accuse les adjuvants de l'hydroxyde d'aluminium d'entraîner des lésions anatomiques inhabituelles appelées « myofasciites à macrophage » (MFM), souvent associées à des douleurs musculaires, une asthénie et de la fièvre.
En 2000, le comité consultatif pour la sécurité des vaccins avec l'aide des experts nationaux concluait qu'il existe un lien de causalité très probable entre l'administration d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la présence de la lésion histologique caractérisant la MFM mais considérait que les données disponibles ne permettaient pas de conclure à l'existence d'une association entre la lésion histologique et une pathologie spécifique. (18)

La neurotoxicité de l'aluminium n'a été décrite que pour des intoxications massives aiguës ou des consommations chroniques à des doses élevées, ainsi que chez les dialysés ou les prématurés nourris par alimentation parentérale. Il n'existe à ce jour aucune preuve de toxicité neurologique imputable à l'aluminium issu de l'alimentation ou des adjuvants.
L'académie nationale de médecine déclare en 2010, « rien ne permet, dans l'état actuel des connaissances, d'imputer à cet adjuvant vaccinal, employé depuis de si nombreuses décennies, des troubles systémiques et neurologiques certainement plurifactoriels et d'évaluation délicate ». (19)
En 2013, le haut conseil de santé publique publie une revue critique de la littérature sur l'aluminium dans les vaccins qui conclut que « les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques ».

La revue de la littérature se basant sur des études scientifiques ne permet pas de conclure que la myofasciite à macrophages est associée à une ou plusieurs manifestations systémiques. (20)

L'OMS considère que les principales réactions connues et imputables à l'aluminium des vaccins sont des réactions inflammatoires locales (à l'endroit où la piqûre a été réalisée) et qu'il n'y a aucune raison susceptible de remettre en cause les nombreux vaccins contenant de l'aluminium. En 2016, l'Académie de pharmacie rapporte qu'il n'existe pas de preuve d'une toxicité neurologique.

En conclusion, à ce jour il n'existe pas de lien entre les lésions de MFM et un syndrome clinique. Les hautes autorités de santé encouragent la poursuite de la recherche à l'échelle nationale et internationale. Cependant, l'ANSM rappelle que même si l'on arrive un jour à prouver que la MFM est due à l'aluminium, « son caractère exceptionnel ne conduirait pas à remettre en cause la balance bénéfices-risques des vaccins contenant de l'aluminium dans leurs conditions habituelles d'administration conformément au calendrier vaccinal ».

4. Autres rumeurs

En plus des fausses informations bien connues (développées plus haut), d'autres rumeurs ont concerné la mort subite du nourrisson en lien avec l'apparition du vaccin tétravalent Tetracoq, ou encore le vaccin HPV et le développement de maladies auto-immunes mais à chaque fois cela a été invalidé par des études scientifiques.

5. Hésitation vaccinale concernant la COVID-19

Moins d'une année après l'émergence de la pandémie, 180 candidats–vaccins sont en cours de développement, parmi lesquels 48 sont en phase d'essais cliniques chez l'homme dont 11 en phase 3. Seulement, la rapidité de la mise en place de cette perspective vaccinale éveille une hésitation vaccinale dans la population. En effet, d'après l'enquête CoviPrev de Santé publique France, le taux de personnes acceptant de se faire vacciner était passé de 64 % en juillet 2020 à 53 % en novembre 2020. (21)
Cette évolution reflète une perte de confiance des citoyens vis-à-vis de l'autorité sanitaire au vu de **la vitesse de conception des vaccins**.

Pour illustrer l'hésitation vaccinale dans la COVID-19, penchons-nous sur une étude qui relate les attitudes du public français face à un **futur vaccin** contre la COVID-19. (22)
Il faut préciser que cette étude a été réalisée **avant même que les vaccins ne soient disponibles**, et durant une période où la population française était en confinement et le nombre quotidien de décès attribués au virus atteignait son pic. L'article présente les résultats de quatre enquêtes en ligne réalisées en avril 2020 auprès d'échantillons représentatifs de la population française de 18 ans et plus. (n=5018)
À cette époque, l'équipe de Jeremy K. WARD (Inserm, France) constate avec effroi que si un vaccin contre le nouveau coronavirus devenait disponible, **près d'un quart des répondants ne l'utiliserait pas**.

Les trois raisons principales citées dans l'article étaient les suivantes : **être contre la vaccination en général** (27,6%), penser qu'un **vaccin produit dans l'urgence est trop dangereux** (64,4%) et enfin considérer **le vaccin inutile en raison du caractère inoffensif de la COVID-19** (9,6%). On peut citer également un manque général de confiance (à propos de la politique, de la médecine, de la science, de l'industrie pharmaceutique), et un doute sur l'efficacité du vaccin (à cause du processus de mutation du virus) (8 %). (22)

Les travailleurs de la santé sont parmi les premiers à recevoir la vaccination, il paraissait donc judicieux de prendre en compte leurs attitudes à l'égard de la vaccination.
Une étude menée chez les travailleurs de la santé aux Etats-Unis indiquent que 36 % des répondants étaient prêts à prendre le vaccin dès qu'il serait disponible, tandis que 56 % n'étaient pas sûrs ou attendraient pour examiner plus de données. (23) Seulement 8 % des travailleurs de la santé ne prévoient pas de se faire vacciner. On remarque également que l'acceptation du vaccin **augmente avec l'âge, l'éducation, et le niveau de revenu**.

En se référant aux résultats de ces études, on constate que la défiance à l'égard de la vaccination est une idée bien ancrée dans l'esprit des gens, qui se retrouve ici avant même la conception du vaccin.

Concentrons-nous maintenant sur les faits et les études menées quelques mois après le début de la vaccination.
Une étude intitulée « Acceptation et hésitation du vaccin COVID-19 dans les pays à revenu faible et intermédiaire » construite à partir d'un échantillon de pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) avec une large couverture géographique à travers l'Afrique, l'Asie et l'Amérique latine, examine les raisons de l'acceptation ou non du vaccin. (24)
On assiste ici à **une adhésion élevée de la population**, avec un taux d'acceptation global de 80,3 %. La raison de cette forte acceptation réside sans doute dans le fait que les pays socialement défavorisés et éloignés des systèmes de soins ont été les plus touchés durant la pandémie, témoins de nombreux décès et conscients du risque réel encouru. Les femmes sont moins disposées à accepter le vaccin que les hommes.
Contrairement aux études axées principalement sur les pays à revenu élevé (23), on ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne l'âge ou l'éducation dans les échantillons des PRFI. Les inquiétudes concernant **les effets secondaires** et **la rapidité des essais cliniques** sont les deux principales raisons de l'hésitation vis-à-vis du vaccin COVID-19.

Une étude italienne publiée en mars 2021 fait un compte rendu de la perplexité quant à l'efficacité du vaccin, aux effets indésirables d'origine vaccinale et aux études d'essais cliniques sur les vaccins.
Salvatore Chirumbolo soulève une nouvelle controverse critique : « Est-ce que l'urgence de stopper la pandémie répond à des critères de sécurité majeurs ? ». (25) Le point de départ de cette controverse se base sur le document de position ARIA-EAACI sur les effets indésirables possibles causés par la vaccination COVID-19. En effet, ce document alerte sur l'apparition de réactions d'hypersensibilité faisant suite à l'injection du vaccin BNT162b2. Ce sont les lipides polyéthylène-glycol de haut poids moléculaires (PEG) utilisés dans les nanoparticules qui seraient à l'origine de ces réactions allergiques.
Le Comité de vaccination a conclu que le bénéfice de la vaccination est plus important que le risque de développer un épisode d'anaphylaxie. En Italie, cette information semble avoir été volontairement cachée car ni les institutions gouvernementales, ni les comités scientifiques et ni les informations générales n'ont transmis un avertissement clair concernant ces risques.

Ce manquement à la diffusion de l'information du grand public a été perçu comme une trahison et a engendré une **accentuation de l'hésitation vaccinale** dans la population italienne.

Plusieurs auteurs se frottent à cette hésitation vaccinale en critiquant l'efficacité des vaccins à base d'ARNm.

On peut citer notamment monsieur Doshi qui annonce que l'on a besoin de plus de détails et de données brutes pour affirmer que les vaccins ARNm sont efficaces à 95%. (26)
Il recalcule l'efficacité du vaccin Pfizer selon un critère d'évaluation qui tient compte des symptômes de COVID-19, avec ou sans résultat positif au test PCR (c'est-à-dire quelle que soit la cause de ces symptômes de COVID-19, qu'il s'agisse du SARS-CoV-2 ou autre), la ramenant autour de 19 à 29%. L'auteur s'est donc basé sur un critère d'évaluation différent de celui utilisé par les laboratoires pour calculer le taux d'efficacité du vaccin.
Cette désinformation « d'efficacité du vaccin entre 19 et 29 % » a été relayée sans en comprendre les données et très vite, est devenue virale sur les réseaux sociaux.

Il faut rester très vigilant car la pandémie de COVID-19 est propice à la diffusion de rumeurs. Le flot soudain et quasi continu de données peut attiser les craintes et faire circuler de fausses informations.

Par exemple, sur twitter, Mediavenir poste un message signalant la possible apparition d'un super variant plus dangereux que delta, baptisé COVID-22, selon le professeur Sai Reddy. « Nous devons nous préparer à plusieurs vaccinations au cours des prochaines années, continuellement adaptées à de nouvelles variantes ». (27)
Ce message avait pour seule source d'information le nom du média suisse, le matin, ayant relayé la nouvelle. Et pourtant, le tweet a été aimé plus de 12 600 fois, partagé 7000 fois, et l'hashtag#COVID22 était dans le top tweet de France. Cette COVID-22 n'a aucune réalité scientifique, il s'agit juste d'une appellation utilisée par le professeur de l'école polytechnique fédérale de Zurich spécialisé en immunologie pour évoquer les potentielles mutations du virus et leur contagiosité accrue par rapport à la souche d'origine.

C'est dans ce contexte qu'il nous paraît évident **de lutter quotidiennement contre la désinformation pour éviter tout débordement**. On remarque l'importance primordiale d'étayer les informations et de rassembler les preuves avant de diffuser des données.
La peur de l'inconnu occupe une véritable place dans cette hésitation vaccinale, c'est pourquoi les scientifiques se doivent d'être **transparents et clairvoyants** envers le grand public afin de rassurer l'opinion publique. Il faut favoriser les attitudes positives et la confiance dans la science pour aborder la vaccination en tant que pratique sûre.

III. LA COVID-19

A. HISTOIRE DE LA COVID 19

En décembre 2019, dans la ville de Wuhan en Chine, une épidémie de causes inconnues, décrite à l'époque comme une pneumonie d'allure virale, émerge. Le 9 janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'OMS annoncent officiellement qu'il s'agit d'un nouveau coronavirus, d'abord appelé 2019-nCoV puis SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2).
Ce nouveau virus différent du SARS-CoV responsable de l'épidémie de SRAS en 2003 est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée COVID-19 (pour Corona Virus Disease 2019). (28)

Le 11 mars 2020, l'OMS déclare qu'il s'agit d'une pandémie. À l'heure actuelle des connaissances, l'hypothèse la plus probable même si elle n'a pas été confirmée reste la zoonose (maladie de l'animal transmissible à l'homme). En effet, les différentes zoonoses responsables d'épidémies ont été liées à des foyers initiaux bien délimités à partir desquels elles se sont disséminées.
Si les nouvelles souches de virus n'ont pas toujours eu pour l'origine l'orient, deux des épidémies récentes les plus médiatisées en raison de la crainte d'une diffusion mondiale, le virus de la grippe aviaire (H5N1) à Hong Kong en 1997 et le SARS-CoV-1 à Guandong en 2003 avaient une origine chinoise.
La présence au contact des humains d'espèces intermédiaires capables de favoriser l'émergence de nouvelles zoonoses comme c'est le cas des marchés animaux a fait que l'apparition d'un nouveau coronavirus à Wuhan confortait un scénario attendu par les experts. (29)

Malgré cela et même si le SARS-CoV-2 est très proche d'un virus détecté chez une chauve-souris, l'animal à l'origine de la transmission à l'homme n'a pas encore été identifié. L'hypothèse du pangolin, petit mammifère consommé dans le sud de la Chine, comme hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme n'a pas été confirmée.

Les résultats des enquêtes locales, des tests sérologiques et des études phylogénétiques plaident pour une épidémie qui se serait développée à bas bruit au moins depuis le début janvier 2020 en Italie et en France. (28)
Par exemple, dans l'étude de Valenti L qui exploite les poches sanguines de donneurs de sang, une prévalence de 4,6% dont 2 % d'IgG dirigées contre la COVID-19 a été trouvée chez les donneurs prélevés à partir du 24 février 2020. (30) Si on prend en compte le fait que les IgM disparaissent au bout de 4 à 6 semaines, cela voudrait dire que 2% des adultes jeunes en bonne santé de Milan auraient déjà été infectés le 20 janvier 2020, soit plus de 10 000 personnes, plus que Wuhan un mois plus tôt. (30)

En France, le malade de l'Oise à l'origine du premier cas français mort de la COVID-19, le 25 février 2020, n'avait pas eu de contact avec une personne ayant voyagé en Chine. (31)
Des introductions multiples et indépendantes de la COVID-19 en France et en Italie ainsi que les différences des cinétiques initiales entre l'Asie et l'Europe occidentale montrent qu'il est possible d'envisager une autre histoire.

A l'heure actuelle, il est sans doute trop tôt pour proposer une vérité définitive sur l'origine de l'épidémie de COVID-19.

B. RÉPLICATION DU VIRUS

Le SARS-CoV-2 fait partie de la famille des coronavirus. Ce sont des virus à **ARN**, c'est-à-dire que le génome du virus tel qu'on le trouve dans la particule virale (virion) est constitué d'ARN. Ces virus doivent leur nom à la forme de couronne (du latin corona) qu'ont les protéines qui les enrobent. Les coronavirus sont susceptibles d'être à l'origine d'un large éventail de maladies. Chez l'homme, ces maladies vont du rhume banal à une infection pulmonaire sévère, responsable d'une détresse respiratoire aiguë.

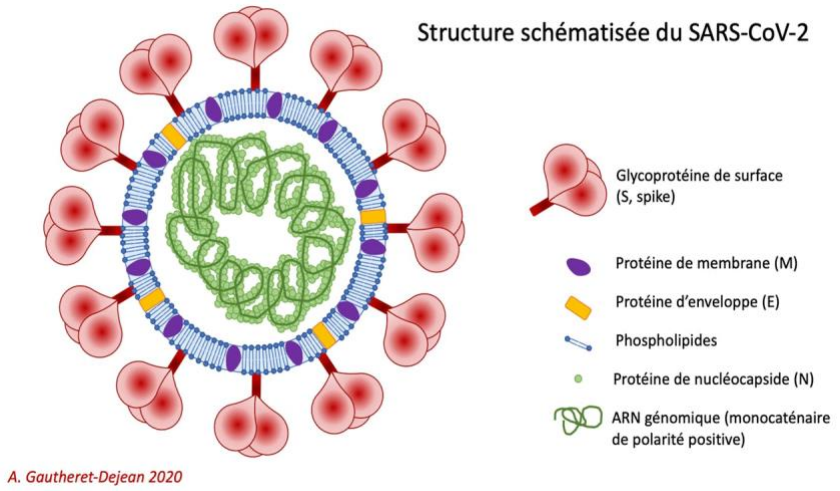


Figure 2 : Structure du coronavirus d'après Gautheret-Dejean 2020

Le SARS-CoV-2 est constitué d'un génome viral contenant l'ensemble des informations génétiques nécessaires à la réplication virale.

C'est un **virus enveloppé** d'une bicouche lipidique dérivée des membranes cellulaires.
La particularité des virus enveloppés est qu'ils sont plus fragiles dans l'environnement. De ce fait, ils survivent moins longtemps dans l'environnement que les virus nus. La transmission se fait d'humain à humain par la salive et les écoulements nasaux entre autres.
Dans cette enveloppe, des phospholipides sont insérés ainsi que **des protéines** et **des glycoprotéines virales**. Notamment, la **protéine de membrane M**, la **protéine d'enveloppe E** et la **glycoprotéine de surface S**. Ces protéines d'enveloppe sont à l'origine des interactions avec le récepteur qui permettent d'entrer dans la cellule cible. Ce sont elles qui portent les principaux **déterminants antigéniques reconnus par le système immunitaire**. (Figure 2)

A l'intérieur de la particule virale, on retrouve l'ARN qui est recouvert de protéines de nucléocapside N. Cette protéine N protège l'ARN notamment après l'entrée dans la cellule. Les virions contiennent aussi des enzymes de réplications et protéines dites accessoires.

Petit zoom sur l'organisation du génome des coronavirus.

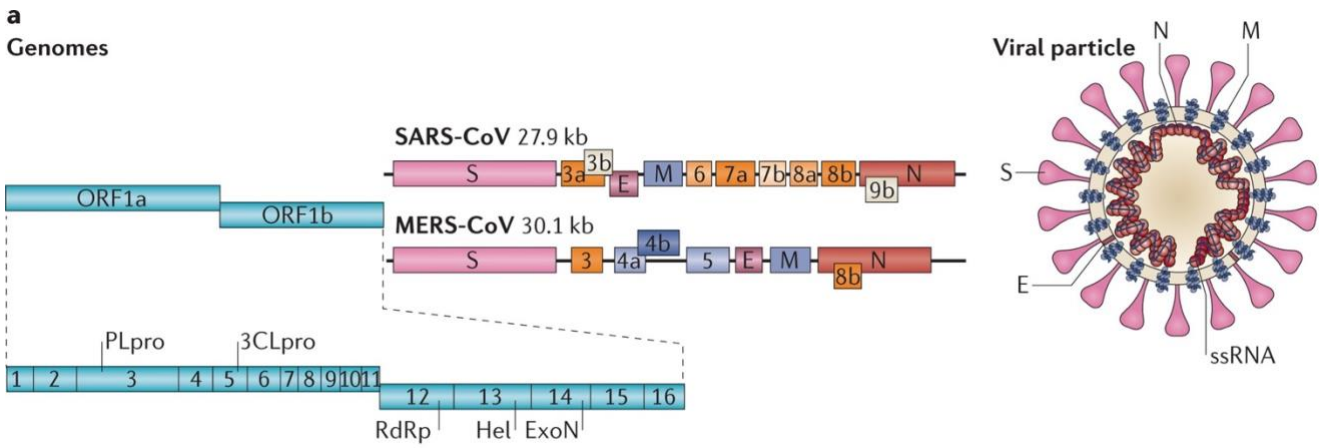


Figure 3 : Génomes des coronavirus SARS-CoV et MERS-Cov,

d'après Wit et al, nat rev microb 2016 (32)

Le génome des coronavirus est de grande taille d'environ 30 Kb. (Figure 3)

La première partie du génome comporte les gènes pour les protéines non structurales qui contrôlent la réplication du génome et l'expression des protéines.

On trouve **deux séquences codantes** ORF1a et ORF1b qui vont aboutir à la synthèse de polyprotéines qui seront maturées (digérées) par des protéases virales PLpro et 3CLpro.

La RdRp est la **polymérase** qui copie l'ARN viral pour la réplication du génome viral et la transcription des ARNm du virus, (elle est d'ailleurs la cible de l'inhibiteur Remdésivir ®.)

La deuxième partie du génome contient les gènes pour les protéines structurales et pour des protéines dites accessoires qui ont un rôle important dans le contrôle de l'environnement cellulaire mais ne sont pas indispensables à la réplication du génome.

Petit zoom sur le cycle de réplication virale du virus.

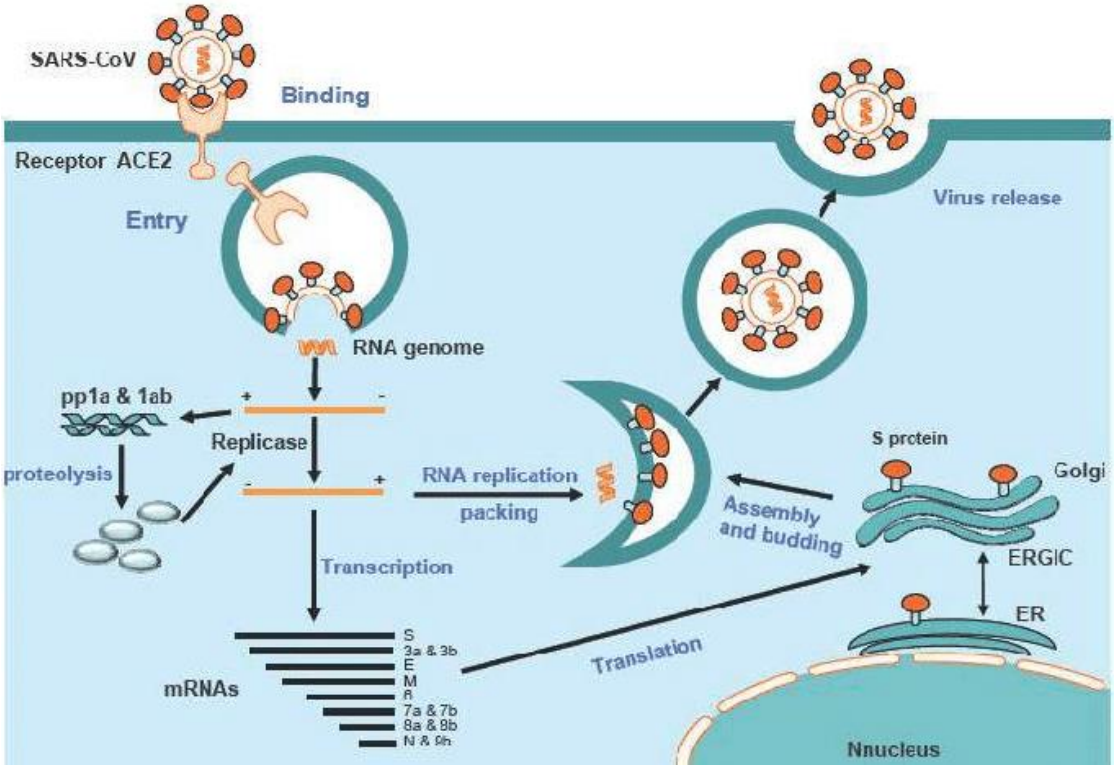


Figure 4 : Cycle de réplication virale du SARS-Cov2 dans la cellule hôte d'après Zhu et al, J Thor Dis 2013 (33)

Le virus a besoin d'une **cellule hôte vivante** pour utiliser ses constituants afin de se multiplier. Le SARS-CoV-2 utilise l'**enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)** comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte**.** Le virus **reconnaît** la cellule hôte cible, il se **lie au récepteur ACE2** puis entre dans la cellule grâce à un phénomène d'endocytose. Suivant l'acidification de la vésicule d'endocytose, il y a **fusion entre l'enveloppe du virus et la couche lipidique** qui constitue la membrane de la vésicule.
A l'intérieur de la cellule, les structures virales se dégradent et le **génome** ainsi débarrassé de sa capside se trouve libéré dans le cytoplasme de la cellule. (Figure 4)

L'ARN génomique des coronavirus est un **ARN de sens +** qui permet d'aboutir à la transcription précoce des protéines virales, (précoce car elle s'effectue avant la réplication du génome). La transcription précoce des séquences codantes ORF1a et ORF1b conduit à l'expression des protéines non structurales essentielles, à la réplication du génome et à son expression. Suite à leurs maturations par protéolyse, la réplicase RdRp va copier l'ARN viral de sens + en **ARN viral de sens -.**

Cet ARN viral de sens – peut soit être copié en ARN viral de sens +, qui aboutit à la réplication du génome lui-même, soit être copié en ARN messager sous génomique qui va conduire à la synthèse des protéines structurales et accessoires.

Les protéines virales structurales et non structurales et les ARN génomiques vont être insérés dans le réticulum endoplasmique (RE) puis transférés dans le compartiment intermédiaire du RE et de l'appareil de golgi ERGIC pour être assemblés en nouveaux virions. Le bourgeonnement des virus a lieu dans des vésicules qui appartiennent à la voie sécrétoire. Ainsi, ces vésicules contenant des virus entièrement formés fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer les particules virales à l'extérieur de la cellule.

En ce qui concerne le **mécanisme d'action** du SARS-CoV-2, les cellules cibles privilégiées seraient des cellules progénitrices possédant des récepteurs ACE2, au niveau des voies respiratoires ciliaires.
En temps normal, elles accueillent une enzyme de conversion de l'angiotensine II permettant l'élimination de l'angiotensine II.
Lorsque le virus **se lie avec le récepteur ACE2**, grâce à ses spicules présentes sur son enveloppe pour pénétrer dans la cellule, il empêche alors l'élimination de l'angiotensine II. Cette accumulation d'angiotensine pourrait induire une réaction inflammatoire entraînant la libération de cytokines, qui en excès provoquent un choc cytokinique, ce fameux « orage cytokinique ».
Dans le contexte des coronavirus émergents de ces dernières années, les études ont montré que l'infection par le SARS-CoV-1 pouvait entraîner une production massive d'interleukine 6, de TNFα et d'interleukine 12, et celle par le MERS-CoV, la production d'interleukines 6, 1β et 8. Lors de COVID-19 sévères, les biochimistes ont observé des taux sanguins élevés d'interleukines 6, 2, 7 et 10, de G-CSF, de TNFα et de protéines induites par l'interféron.

Parmi les cytokines en cause, l'interleukine 6 et le GM-CSF semblent être celles qui ont le plus d'effets délétères via une exacerbation de l'inflammation menant, entre autres, à une hypertension artérielle, une tachycardie évoluant vers une bradycardie, une hypoxie et des lésions de fibrose pulmonaire. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë apparaît, pouvant mener à une défaillance multi-organes et au décès.

C. MODES DE TRANSMISSION

On estime qu'en l'absence des gestes barrières, une personne peut infecter entre 2 et 4 individus. (34)
La transmission se fait lors d'un contact rapproché (moins d'un mètre) et durable, au moins 15 minutes, avec une personne contagieuse.

Les voies de contamination sont les suivantes :

- **La voie respiratoire** par la salive, les sécrétions respiratoires ou des gouttelettes de sécrétions expulsées par la bouche ou le nez lorsqu'une personne tousse, éternue, parle etc.
- **Le contact avec une surface ou un objet infecté** : les gouttelettes infectieuses peuvent se retrouver sur des objets ou surfaces.
- L'aérosolisation : selon l'OMS, le virus peut rester sous forme d'aérosol en suspension pendant deux à trois heures dans l'air et 72 heures sur les surfaces inertes. Ces aérosols sont susceptibles d'être inhalés.
- Les particules ou gouttelettes fécales. (34)

D. SYMPTÔMES

La période d'incubation est **de 2 à 14 jours** après l'exposition au virus.
L'installation des symptômes correspond à la phase aiguë de la maladie et se fait de manière **progressive**.
La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contact et qui concernerait 70 % des patients infectés. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible et environ 3 à 4 % des patients développeraient un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes. (34)

Les premiers symptômes sont en général les maux de tête, les douleurs musculaires et une sensation de grande fatigue. La fièvre et les signes respiratoires surviennent environ deux ou trois jours après les premiers symptômes. La sémiologie étant vaste, on peut aussi retrouver des maux de gorge, des myalgies, des nausées, de l'anorexie et de la diarrhée.
On retrouve chez 30 à 50 % des adultes infectés la perte brutale de l'odorat sans obstruction nasale avec une disparition du goût. (35)

La gravité des signes cliniques nécessite une hospitalisation d'environ 20 % des malades dont 5 % en réanimation.

D'après les études observationnelles, l'infection peut être asymptomatique ou paucisymptomatique dans 30 à 60 % des sujets infectés, et surtout chez les enfants de moins de 12 ans. (35)

La **phase aiguë** des formes symptomatiques dure en moyenne 25 jours.
L'HAS signale que l'absence de symptômes au bout de 8 jours de maladie et pendant 48 heures signe la guérison.

La **contagiosité** débute en moyenne **2 jours avant l'apparition** des symptômes et **jusqu'à 7 à 10 jours après le début des symptômes**. En revanche, même s'il semblerait qu'une personne ne soit plus contagieuse 8 à 10 jours après les premiers symptômes, le test PCR peut rester positif. (35)

Les patients asymptomatiques infectés par la COVID-19 partagent le même risque de transmission qu'un patient symptomatique.

E. DIAGNOSTIC

Comme on a pu le constater un peu plus haut, la symptomatologie de la COVID-19 n'est pas spécifique. Il est donc indispensable d'identifier la présence du virus pour affirmer la maladie.

La technique de transcription inverse suivie d'une amplification (test RT-PCR) réalisée sur un écouvillonnage nasopharyngé sert de référence pour le diagnostic. Ce test permet de rechercher le matériel génétique du SARS-CoV-2, et de caractériser le variant en présence.

On peut également faire pratiquer des tests antigéniques par prélèvement nasopharyngé. Ils permettent de détecter la présence de protéines (les antigènes) du SARS-CoV-2. Toutefois, ces tests restent considérés comme des orientations diagnostiques ; de ce fait même si le résultat en ressort positif, il faudra le faire confirmer par un test RT-PCR.

F. TRAITEMENT

À ce jour, aucun traitement n'a fait ses preuves pour prévenir ou traiter la COVID-19. De ce fait, on ne traite que les symptômes.
Seulement deux médicaments ont été reconnus comme apportant un bénéfice contre cette maladie. (36)

Le remdésivir, un antiviral tendrait à réduire de deux jours la durée d'hospitalisation des personnes souffrant des formes sévères. Ce dernier n'est pas disponible en France car l'HAS estime son bénéfice minime.

La déxaméthasone, famille des corticostéroïdes, réduirait le pourcentage de personnes hospitalisées nécessitant une admission en réanimation.
Elle n'a permis aucune amélioration pour les patients présentant une forme modérée. Par conséquent, elle est **réservée aux patients oxygéno-requérants**. (36)

Concernant l'hydroxychloroquine, les études démontrent qu'elle ne réduit pas le nombre de décès chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19, ni ne semble améliorer l'état de santé des personnes atteintes de formes modérées. (37)
L'OMS recommande donc de ne pas administrer d'hydroxychloroquine, ni d'antiviraux pour le traitement de la COVID-19, quel que soit le degré de gravité de la maladie.

En cas de fièvre ou douleur, privilégier le paracétamol, sans dépasser la dose de 3g/jour, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les patients atteints de pathologie chronique soignés par immunosuppresseurs ou corticoïdes ne doivent pas interrompre leur traitement sans avis médical.
Les vitamines (C ou D), le zinc ne sont pas indiqués sauf en supplémentation si le patient présente un état carentiel avec l'un de ces micronutriments.

G. LES VARIANTS

Variants … le monde entier est inquiet face à l'apparition de ces coronavirus inédits qui se distinguent des précédents par une ou plusieurs mutations. Les mutations génétiques des virus sont des phénomènes courants. Ces changements uniques ou multiples n'ont le plus souvent aucune conséquence, mais parfois, ils ont des effets drastiques sur la fonction de la protéine, sa configuration tridimensionnelle et sa reconnaissance par des anticorps préexistants.

D'une manière générale, les virus à ARN mutent facilement lors de la réplication de leur génome. Les coronavirus codent une enzyme qui corrige certaines des erreurs commises lors de la réplication, et le sort d'une mutation nouvellement apparue est déterminé par la sélection naturelle.
En France, Santé Publique France et le Centre National de Référence des Virus des Infections Respiratoires réalisent de façon hebdomadaire une analyse de risques sur les différents variants identifiés. (38)

Ainsi, les variants sont évalués en trois catégories :

- **Variant préoccupant, ou VOC** (variant of concern) : variant pour lequel il a été démontré en comparant avec un/plusieurs virus de référence :
  - Une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie de la COVID-19 ;
  - Une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique ;
  - Une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place (mesures de prévention, tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques) OU
  - Classement en VOC par l'OMS

- **Variant à suivre, ou VOI** (variant under investigation ou variant of interest) :
  Variant caractérisé par un changement phénotypique par rapport à un virus de référence ou des mutations qui conduisent à des changements en acides aminés associés à des implications phénotypiques confirmées ou suspectées ET :
  - Responsable d'une transmission communautaire ou multiples cas confirmés ou clusters, ou a été détecté dans de multiples pays OU
  - Classement en VOI par l'OMS

- **Variant en cours d'évaluation** : absence d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact en santé publique en France, malgré la présence de mutations retrouvées chez un ou plusieurs variants d'intérêt/à suivre.

Dans un contexte de pandémie mondiale, on a opté pour un **séquençage génomique périodique des échantillons viraux**, qui aide à détecter toute nouvelle variation génétique du SARS-CoV-2 circulant dans les communautés. Les variations génétiques et les séquences produites dans chaque pays sont partagées dans des bases de données internationales, comme la base GISAID pour Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data. Les mutations identifiées se produisent principalement dans la protéine de pointe (S) qui interagit avec le récepteur ACE2 et est clivée via la protéase à sérine TMPRSS2. (39)

L'évolution génétique du SRAS-CoV-2 était minime au cours de la première phase de la pandémie avec l'émergence d'une variante mondialement dominante appelée D614G, qui était associée à une transmissibilité plus élevée mais sans augmentation de la gravité de la maladie. Environ 4000 mutations dans la protéine de pointe du virus ont été identifiées. Heureusement, la plupart n'ont pas d'effets sur la capacité du virus à se propager ou à provoquer une maladie.
La détection des nouvelles souches mutantes a entraîné la fermeture des frontières, des nouvelles restrictions, des pertes économiques massives et finalement des nouveaux décès.

Le 31/05/2021, l'OMS a publié une nouvelle proposition de nomenclature s'appliquant aux variants du SARS-CoV-2 classés VOC et VOI, et basée sur l'alphabet grec. La nomenclature internationale Nextstrain a évolué courant juin 2021 pour les variants classés VOC et VOI par l'OMS : Alpha, Beta, Gamma, Delta, Kappa, Eta, etc.

Face à la diversité des variants émergents du SARS-CoV-2, la stratégie initiale de criblage ciblant les variants préoccupants VOC 20I/501Y.V1 (Alpha), VOC 20H/501Y.V2 (Beta) et 20J/501Y.V3 (Gamma) a évolué depuis le 31/05/21 au profit d'une nouvelle stratégie de criblage à **la recherche de mutations d'intérêt**.
Les mutations d'intérêt **E484K, E484Q et L425R** ont été sélectionnées car elles sont potentiellement liées à un échappement immunitaire et/ou à une augmentation de transmissibilité. (38)

Sur la base des données de séquençage, la situation actuelle en France (le 22/09/2021) **est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du VOC Delta.** En France métropolitaine, dans les enquêtes Flash hebdomadaires, les autres variants (Alpha et Gamma principalement) sont détectés à des niveaux très faibles de prévalence (<1%) depuis le 10.08.2021.

VOC delta, apparu en Inde fin 2020, demeure donc le variant dominant en France, comme dans la majorité des pays européens. Il représentait 99,3% des séquences déposées dans GISAID sur la période 29/08-21/09/21 (par date de prélèvement). (38)

Ce variant delta se caractérise par une **compétitivité accrue au niveau de la transmissibilité du virus**. Delta est à l'origine d'une vague épidémique importante dans de nombreux pays, remplaçant progressivement le VOC alpha.
En quantifiant la charge virale des malades, on a pu constater **une augmentation de la charge virale dans le nasopharynx** des personnes infectées par le Delta par rapport aux autres virus. Par ailleurs, plusieurs études indiquent une augmentation du **risque d'hospitalisation et de formes sévères** en lien avec ce variant par rapport au VOC Alpha et autres souches de référence. (40, 41)

Concernant l'efficacité vaccinale (EV), dans un avis du 23.08.2021, la haute autorité de santé a criblé toutes les études observationnelles récentes évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la COVID-19 contre le variant Delta.
Cet avis démontre une efficacité des vaccins Pfizer et AstraZeneca **limitée** contre ce variant lors d'un schéma vaccinal incomplet, d'où la nécessité d'obtenir une couverture vaccinale complète.

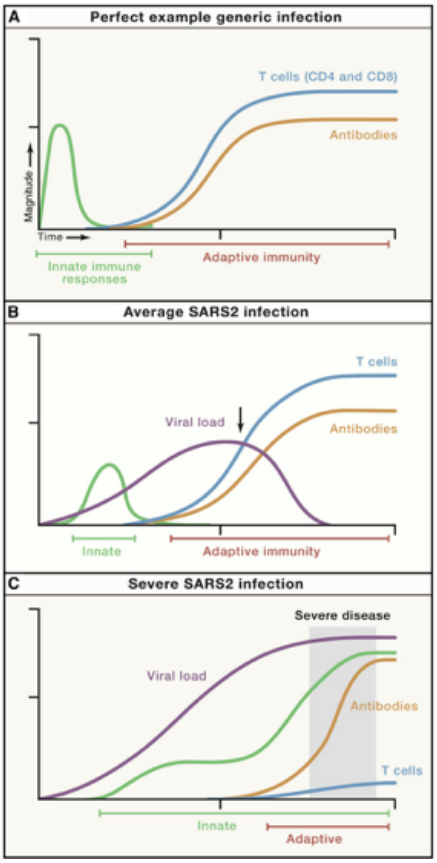
Les études observationnelles récentes suggèrent **une baisse de l'efficacité au cours du temps de tous les vaccins**, en particulier contre le variant Delta. Cette baisse de protection concerne essentiellement l'efficacité contre l'infection et contre les formes symptomatiques. En cas de schéma vaccinal complet, l'efficacité contre les formes graves de COVID-19 demeure **élevée** (environ 90% d'efficacité), même contre VOC delta. (42)

On ne sait pas si le virus sera capable d'échapper aux réponses immunitaires à court terme. Même si cette situation n'est pas bien établie, il reste peu probable que les mutations échappent au large éventail de récepteurs spécifiques des cellules T.

H. IMMUNITÉ ADAPTATIVE À LA COVID-19

D'après Alessandro Sette et Shane Crotty, auteurs de la revue « Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 » publiée dans Cell en 2021, le virus a la capacité **de retarder le déclenchement des réponses immunitaires innées**, ce qui conduit à une charge virale plus élevée que celle observée lors d'autres types d'infection et par conséquent à des symptômes durables et un temps de guérison plus important. (43) De plus, les formes sévères sont associées à une altération de la réponse immunitaire adaptative cellulaire avec une déficience en lymphocytes T effecteurs, ceux-ci étant nécessaires pour éliminer les cellules infectées.

Pour rappel, quelques heures après une infection virale, la réponse immunitaire innée restreint la réplication virale dans les cellules infectées, engendre le recrutement des cellules effectrices du système immunitaire inné et amorce la réponse immunitaire adaptative. (Figure 5 A) Sans ces réponses, le virus se réplique sans relâche et les réponses immunitaires adaptatives ne se déclenchent pas tant que les alarmes immunitaires innées n'ont pas été amorcées. (Figure 5 C)



Schémas conceptuels de la cinétique des réponses immunitaires face à une infection lambda ou face au SARS-CoV-2 dans des conditions de COVID-19 moyen (cas non hospitalisés) et de COVID-19 sévère ou mortel.

Légende :

La ligne « immunité innée » fait spécifiquement référence à la cinétique maximale des cytokines et chimiokines innées détectables dans le sang ; les réponses immunitaires innées se produisent localement tout au long d'une infection.

« Cellules T » fait référence aux cellules T CD4 $^{+}$ et CD8 $^{+}$ spécifiques du virus. « Anticorps » fait référence à des anticorps neutralisants spécifiques du virus.

Les flèches indiquent un point dans le temps avec des différences importantes dans la présence ou l'absence de réponses des lymphocytes T et l'ampleur de la charge virale, en comparant (B) et (C).

(A) Un exemple d'infection virale générique.

(B) Infection moyenne au SRAS-CoV-2.

(C) Infection grave ou fatale au SRAS-CoV-2. La période de la maladie clinique COVID-19 sévère est ombrée en gris.

Figure 5 : Trajectoire de réponses immunitaires lors d'une infection virale générique (A), d'une infection moyenne au SRAS-CoV-2 (B), d'une infection grave ou fatale au SARS-CoV-2 (C), d'après A.Sette et al (43)

Dans cette étude, l'immunité innée inefficace de l'IFN a été fortement associée à l'échec du contrôle d'une infection primaire par le SARS-CoV-2 et à un risque élevé de COVID-19 mortel. Une réponse immunitaire innée altérée entraîne des retards cinétiques ou un dérèglement de l'amorçage des cellules T pouvant entraîner une issue fatale.

Des explorations menées sur des patients convalescents qui avaient développé une phase aiguë de la maladie ont repéré que les réponses des lymphocytes T spécifiques au SARS-CoV-2 étaient significativement associées à une **maladie plus bénigne**, suggérant que les réponses des lymphocytes T peuvent être importantes pour le contrôle et la résolution d'une infection primaire par le SARS-CoV-2. (43)

Les réponses des lymphocytes T sont détectées après presque toutes les infections au virus. Les cellules T $CD4^{+}$ spécifiques au SARS-CoV-2 sont associées à une gravité réduite de la maladie COVID-19, par rapport aux anticorps et aux cellules T $CD8^{+}$. L'induction rapide de cellules T $CD4^{+}$ spécifiques au SARS-CoV-2 dans la COVID-19 aiguë a été associée à une maladie bénigne et à une clairance virale accélérée.

Les lymphocytes CD8 + se développent rapidement et peuvent être détectés dès le premier jour après l'apparition des premiers symptômes. Ils sont présents de manière moins conséquente que les cellules T CD4+.

Pour la majorité des patients infectés, la **séroconversion** a eu lieu dans les **5 à 15 jours après l'apparition des premiers symptômes**. Le domaine de liaison au récepteur (RBD, Receptor Binding Domain) de spike est immunodominant, il est la cible de plus de 90% des anticorps neutralisants. Les titres globaux d'IgG sériques spécifiques de RBD ont une demi-vie de 49 jours en moyenne. Pour de nombreux patients, les titres des anticorps neutralisants ont augmenté au fil du temps en lien avec un accroissement de l'affinité. De plus, les titres d'anticorps neutralisants ont été **corrélés avec la gravité de la maladie**, suggérant qu'une charge d'antigène élevée entraîne une charge d'anticorps plus importante. (44)

Nous avons besoin d'un **minimum de six mois de données** pour définir la **probabilité d'une mémoire immunitaire**.

Les données de la littérature indiquent que les taux circulants d'IgG du SARS-CoV-2 sont maintenus pendant 3 à 4 mois. Mais, à cause du caractère récent de la maladie nous n'avons que très peu de données à disposition, en conséquence cette information est susceptible d'évoluer en fonction des prochaines études.

La conception mixte transversale et longitudinale de l'étude de Dan et al estime la demi-vie des lymphocytes T spécifiques du virus entre 3 à 5 mois. Dans une cohorte de 188 cas, les cellules B mémoires spécifiques de Spike étaient détectables chez 100 % des sujets à six mois après l'infection. On retrouve dans la littérature que 25 % des cas deviennent séronégatifs au cours des six mois. (45)

Il faut garder à l'esprit que **l'hétérogénéité** est une caractéristique dominante de la mémoire immunitaire COVID-19. Les anticorps spécifiques du virus, les cellules mémoires B, les cellules mémoires T $CD4^+$ et les cellules mémoires T $CD8^+$ changent selon les individus avec des schémas différents au fil du temps et ne sont pas uniquement retrouvés dans le sang mais peuvent être stockés dans la moelle osseuse ou dans d'autres tissus lymphoïdes. (44, 45) Ainsi, ils seront re-mobilisés lors d'infections ultérieures mais un prélèvement sanguin seul à la recherche d'une immunité COVID-19 ne pourra pas les identifier.

IV. LES VACCINS CONTRE LA COVID-19

A. MISE AU POINT D'UN NOUVEAU VACCIN

1. Recherche et essais cliniques

En principe, les vaccins sont développés en **plusieurs phases**. Le vaccin est soumis à une procédure d'essais cliniques longue et rigoureuse. Lors de ces essais, on vérifie qu'il assure la protection espérée sans provoquer la survenue d'effets indésirables majeurs.

Dans un premier temps, il faut s'assurer que le vaccin produise une réaction immunitaire lors de tests et d'évaluations durant la **phase préclinique**. On teste le vaccin sur des cellules isolées (études in vitro en laboratoire), puis sur l'animal pour déterminer son mode d'action et sa toxicité. Ces essais se réalisent généralement sur les souris puis sur les singes. Si à l'issue de cette étape la balance bénéfice-risque du vaccin penche en faveur des bénéfices, nous pouvons alors effectuer des essais cliniques.

Chez les humains, le vaccin est testé en 3 phases.

Lors de la phase I, le vaccin s'administre à quelques dizaines de volontaires qui sont de jeunes adultes en bonne santé.
Dans cette phase, on observe les éventuels effets indésirables très fréquents et on détermine le bon dosage des composantes du vaccin en mesurant les anticorps produits par les volontaires.

Lors de la phase II, on évalue la sécurité du vaccin et sa capacité à créer une réponse immunitaire à plus grande échelle sur des centaines ou milliers de volontaires. Les volontaires sont suivis pendant plusieurs mois. Grâce à ce suivi, on peut approfondir les détails de la réponse immunitaire, préciser les schémas d'administration (nombre de doses…) et identifier les effets secondaires fréquents.

Lors de la phase III, le vaccin ou un produit comparatif est administré à des milliers voire des dizaines de milliers de volontaires.

Parmi l'échantillon de la population choisi de manière aléatoire, il faudra constituer au hasard deux groupes : ceux à qui on administre le vaccin, et ceux à qui l'on donne un placebo. Le but est de savoir si le vaccin protège de la maladie. On observe dans quelle mesure les personnes vaccinées au vaccin candidat ou au produit comparatif qui sont exposées aux pathogènes résistent à la maladie dans les semaines/mois à venir après la vaccination. Ces essais se réalisent dans plusieurs pays et sur plusieurs sites d'un même pays afin de garantir que l'efficience du vaccin s'étend sur plusieurs populations différentes. Grâce à une plus large échelle de population, seuls ces essais détectent les effets indésirables rares. Bien évidemment, les individus ignorent dans quel groupe ils se trouvent. On parle dans ce cas d'essai en simple aveugle. Et lorsque les cliniciens eux-mêmes ne connaissent pas l'affection des individus, on parle d'une méthode dite en « double aveugle ». Ainsi, ni les scientifiques ni les sujets ne sont influencés dans leur évaluation concernant l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Une fois l'essai conclu et les résultats terminés, les scientifiques et les volontaires sont alors informés sur le produit qu'ils ont reçu.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée au producteur si et seulement si le vaccin a été jugé sûr et efficace. Après la commercialisation du vaccin, une phase IV permet de suivre le vaccin tout au long de son utilisation. Des systèmes permettent de surveiller en continu la sécurité et l'efficacité de tous les vaccins. Les données recueillies permettent d'ajuster l'utilisation du vaccin afin d'optimiser son impact. À ce stade, on surveille la survenue des effets indésirables très rares, mais graves chez des millions de personnes vaccinées.

2. Fabrication d'un vaccin

La fabrication d'un vaccin est un processus long et complexe qui nécessite un très haut niveau d'expertise. L'efficacité, la qualité et la sécurité doivent être évaluées à chaque étape de leur fabrication et même après leur commercialisation. (46)
L'élaboration d'un vaccin se décompose en deux parties : la fabrication de la substance active, puis la production pharmaceutique. (Figure 6)

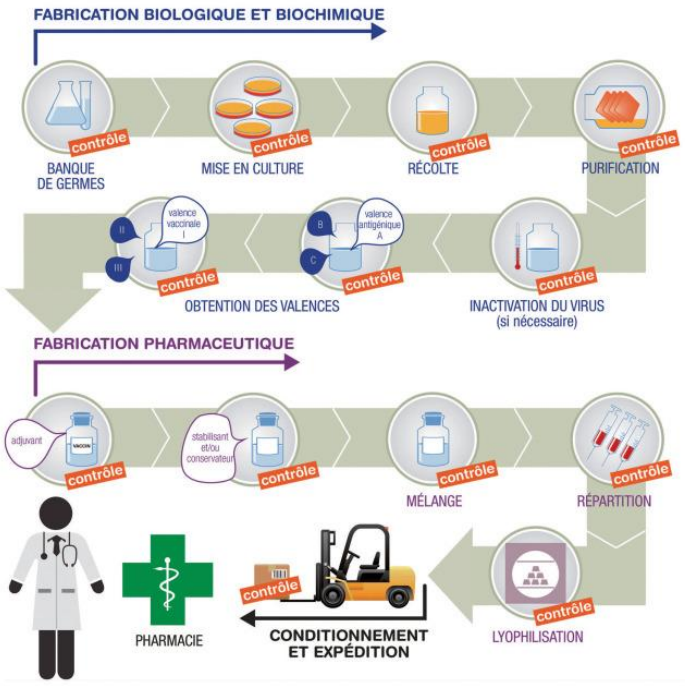


Figure 6 : Différentes étapes d'élaboration d'un vaccin, d'après Blin (46)

L'objectif est très clair, il s'agit de produire un antigène (Ag) capable de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire. Cet Ag peut être vivant, atténué ou inactivé. D'autres vaccins peuvent être recombinants c'est-à-dire créés par génie génétique à partir d'une cellule animale ou d'une levure.

La production de la substance active est assurée en **milieu stérile** pour éviter tout risque de contamination. Le point de départ du processus débute par la constitution d'une banque de pathogènes. Elle regroupe des bactéries et des virus, à partir desquels les Ag seront développés. Les gènes ne doivent présenter aucune mutation. Ils doivent être bien caractérisés avec des propriétés constantes pour produire des vaccins de qualité et des lots reproductibles.

La mise en culture et l'amplification sera différente s'il s'agit de bactéries ou de virus. La récolte permet d'extraire l'Ag qui a été produit dans le milieu de culture. Les impuretés seront éliminées et la substance sera concentrée grâce à des processus physiques comme la centrifugation. L'inactivation permet de supprimer la pathogénicité tout en gardant les propriétés immunologiques, en utilisant soit la chaleur soit des agents chimiques (formaldéhyde). L'assemblage des valences regroupe les Ag en un seul composant appelé vaccin combiné.

La production pharmaceutique sert à finaliser le produit. Durant la formulation, il est nécessaire d'utiliser des adjuvants, stabilisants ou encore des conservateurs. **Le remplissage** permet l'introduction du vaccin dans une seringue ou un flacon de façon stérile. Pour assurer une meilleure stabilité et conservation, on peut lyophiliser le vaccin.

L'étape du conditionnement permet d'étiqueter le vaccin conformément aux exigences réglementaires et de l'emballer sous forme de lots. **La libération de lots** est rendue possible dès lors que l'assurance qualité confirme que le produit a été fabriqué et testé conformément aux procédures en vigueur.

La **décision** de délivrer ou pas l'autorisation finale de distribuer le vaccin sur le territoire revient à l'autorité réglementaire de chaque pays. Le **transport** permet de distribuer le vaccin en respectant la chaîne du froid. La **conservation** est garante de l'efficacité et de la sécurité des vaccins. Il est primordial de respecter la chaîne du froid scrupuleusement. (46)

3. Contrôles

Les contrôles de qualité et de sécurité représentent 70% du temps de fabrication des vaccins.

Les lots de vaccins ne sont rendus disponibles qu'à condition d'avoir été évalués par l'Agence européenne du médicament (EMA) et qu'ils aient obtenu une AMM délivrée par la Commission européenne. Les vaccins répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière d'autorisation, de sécurité d'emploi et de surveillance. Toutefois, ils ont des conditions de mise sur le marché français et européen renforcées via un processus de « libération des lots ». (47)

On parle d'un double contrôle de la qualité pharmaceutique : par l'industriel, puis par un laboratoire de contrôle officiel indépendant de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé (EDQM) pour l'ensemble de l'Union Européenne. Les laboratoires de l'ANSM, en qualité de laboratoire de contrôle officiel, assurent une partie importante de ce contrôle. Ce double contrôle permet une garantie supplémentaire de la qualité pharmaceutique des vaccins. Si le lot est **conforme**, un **certificat de libération de lot** est délivré. Ce certificat permet de faire circuler le lot sur l'ensemble du marché européen.

Si le lot n'est pas conforme, il sera automatiquement détruit. Les lots sont contrôlés en laboratoire sur des échantillons de produits finis, mais également sur des matières premières, associés à la revue critique des données de production et des contrôles fournis par le fabricant.

Les paramètres à contrôler et les techniques utilisées sont définis collégialement entre tous les laboratoires officiels européens. Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres de l'UE. (47) Les vérifications ciblent l'**identité**, c'est-à-dire l'adéquation du produit fini avec ce qui est attendu, **l'activité** du vaccin in vitro / in vivo, la **stabilité** des composants du vaccin, la **sécurité** microbiologique, c'est-à-dire absence de contamination par des micro-organismes étrangers.

Dans le contexte de la COVID-19, les vaccins ARNm requièrent un contrôle supplémentaire **de pureté.** (47)

B. PROCESSUS DE FABRICATION ACCÉLÉRÉ DANS LE CONTEXTE DE LA COVID-19

Comme nous avons pu le constater un peu plus haut, la mise au point d'un vaccin est **longue et fastidieuse** pouvant prendre une dizaine d'années.

Expliquons les raisons pour lesquelles ces vaccins ont mis peu de temps à être produits. Cette prouesse a été réalisée grâce à une mobilisation historique des laboratoires, des gouvernements, et des autorités de santé.

1. Caractérisation de l'agent causal en un temps record

L'agent causal fut **rapidement caractérisé** et s'est révélé assez **stable**. Le 09 janvier 2020, l'OMS et le gouvernement chinois annonçaient la découverte d'un nouveau coronavirus. Le lendemain, la séquence virale complète était déjà disponible publiquement.

2. Connaissances sur l'immunité anti-coronavirus

On disposait déjà de **connaissances sur l'immunité anti-coronavirus**. À priori, les chercheurs et les laboratoires ne partaient pas de rien lorsqu'ils ont été confrontés au nouveau coronavirus. Les précédentes épidémies de coronavirus, à savoir celles des SARS (2002 en Chine) et MERS (2012 en Arabie-Saoudite), avaient déjà permis de cibler un antigène, la protéine-spicule S (la lettre S est une abréviation pour Spike). Les études avaient montré que le déclenchement d'une réponse contre cette protéine ou l'injection d'anticorps neutralisants permettait d'obtenir une protection contre ces coronavirus. (48, 49)

Ensuite, une fois **la séquence du génome publiée**, quelques jours ont suffi pour produire à partir d'ADN de synthèse l'ARNm correspondant à la protéine S **stabilisée**.

Les essais chez l'animal ont confirmé qu'il était aisé de déclencher une réponse immunitaire **efficace** contre le SARS-CoV-2.

3. Travaux sur les vaccins ARNm

Les travaux sur **les vaccins à ARNm** ont commencé environ trente ans auparavant. Dans les années 90, la scientifique Katakin Kariko se plonge dans la recherche de thérapeutiques basées sur les recours à l'ARNm. À l'Université du Wisconsin, avec son équipe de chercheurs, elle a réussi à exprimer in vivo chez la souris un ARN messager après injection directe dans le muscle. De façon inédite, il était ainsi établi que des cellules vivantes se mettent, après avoir capté un ARN, à suivre les instructions génétiques portées par cette molécule et à fabriquer la protéine correspondante. (50) Cependant, l'ARNm était à l'origine de **réactions immunitaires majeures** qui rendaient son usage thérapeutique impossible.

En 2005, en binôme avec le neurochirurgien David Langer, ils réussissent enfin à maîtriser les réactions immunitaires liées à l'ARNm. Pour rendre l'ARNm moins immunogène, ils ont créé un **ARNm hybride contenant des nucléosides modifiés**. Les études ont montré que les cellules dendritiques exposées à un tel ARN modifié expriment **moins de cytokines et de marqueur d'activation** que celles traitées avec l'ARN non modifié. Ils ont conclu que les modifications nucléosidiques suppriment le potentiel de l'ARN à activer les cellules dendritiques réduisant ainsi la réponse cytokinique des cellules dendritiques. (51)

Le développement d'enrobage par des « nanoparticules » protégeant l'antigène de la dégradation protéolytique prématurée a débouché sur ces vaccins ARNm contre la COVID-19. (50)

4. Plateformes vaccinales

Lors des études menées sur les candidats vaccins contre le virus Zika, le virus de la rage ou encore sur les coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV**, des plateformes vaccinales** de **types acides nucléiques et vecteurs viraux** avaient été développées. À l'époque, les études ont été menées sur des modèles animaux jusqu'en phase 2. (52) Le fruit de ce travail a permis de mettre en lumière l'intérêt de ces plateformes **innovantes et prometteuses** dans le développement du vaccin. Une fois que l'agent infectieux est déterminé, elles permettent d'élaborer un candidat-vaccin en un temps record. Grâce à ces plateformes vaccinales, les chercheurs ont gagné des années de travail sur l'élaboration d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. (53)

5. Effort financier

Il ne faut pas négliger **l'intérêt majeur de l'effort financier** qui a été déployé en réponse à la pandémie de la COVID-19. De la sorte, les laboratoires de recherche ont pu facilement et presque immédiatement obtenir des crédits importants au stade de la conception. On peut citer le programme de vaccination « Operation Warp Speed » du gouvernement américain qui a permis le financement de nombreuses entreprises pour l'élaboration des vaccins basés sur les nouvelles technologies. Si on parle en chiffre, le montant total de cet investissement atteignait $8,8 milliards (données du 15 décembre 2020). Les laboratoires GSK et Sanofi ont reçu $2,1 milliards pour accélérer le développement et la production de leur candidat-vaccin. (54)

Dans le cadre de cette pandémie, la mise au point d'un vaccin constituait un défi tellement urgent que les autorités ont décidé de **collaborer** à l'échelle mondiale pour fournir un accès équitable à tous aux vaccins contre la COVID, s'appuyant sur un modèle unique nommé « COVAX ». (55) Le principe de « COVAX » est de fournir suffisamment de doses pour au moins 20 % de la population des pays, de gérer activement un éventail diversifié de vaccins, de distribuer les vaccins dès qu'ils sont disponibles, de mettre fin à la phase aiguë de la pandémie et de relancer l'économie.

L'Accélérateur ACT, dirigé par CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), l'Alliance GAVI (Global Alliance for Vaccine and Immunization) et l'OMS, permet d'accélérer la recherche d'un vaccin efficace dont tous les pays pourront bénéficier. Ces organisations ont uni leurs forces afin de faciliter la mise au point et la production d'outils diagnostiques, de traitements, et de vaccins contre la COVID-19 et sans oublier d'en assurer un accès équitable.

6. Étapes des essais cliniques superposées

Les essais cliniques ont pu être **menés en un temps record.** En accord avec les autorités réglementaires de santé, les étapes de développement clinique assurant l'innocuité et l'efficacité des vaccins se sont rapidement succédé voire chevauchées. (56)
De plus, lors des essais cliniques, les volontaires ont pu être rapidement recrutés. Tout en conservant leur intégrité, les processus de collecte et d'analyse des données et de vérification des vaccins ont été considérablement accélérés.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Agency (FDA) ont mis en place des procédures particulières pour accélérer les étapes **sans dégrader la rigueur scientifique**. Comme par exemple, la « rolling review », une procédure de révision en continu qui analyse les données fournies par les laboratoires toutes les deux semaines ce qui tend à réduire le processus.

7. Anticipation de la libération des lots des vaccins

Pour améliorer la production et ainsi le déploiement des doses entre les pays, la Commission Européenne (CE) a choisi de distribuer les vaccins **sous forme de multidoses**.
L'EDQM a **anticipé la mise en œuvre effective du contrôle des lots des candidats vaccins**.
Pour cela, plusieurs laboratoires de contrôle officiel de l'UE ont été sélectionnés pour assurer la libération des lots. Afin d'assurer une libération plus rapide des lots, un système de « parallel testing » a été mis en place, c'est-à-dire que les contrôles réalisés par les laboratoires de contrôles, habituellement effectués après ceux du fabricant, sont réalisés de manière simultanée à celui-ci. (57)

C'est grâce à tous ces événements que les vaccins contre la COVID-19 ont pu être développés en un temps record. Et, si cette vitesse de développement effraye, **il est important de rappeler que comme pour tous les autres vaccins, les exigences de sécurité, qualité et efficacité imposées par les autorités compétentes ont été scrupuleusement respectées.**

C. CLASSIFICATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Moins d'un an après la déclaration de la COVID-19 comme pandémie, les scientifiques ont collaboré à l'échelle mondiale afin de proposer 308 vaccins-candidats, dont 16 sont actuellement en phase III. Au moment de la rédaction de cette thèse, les vaccins Pfizer-BioNTec, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Janssen ont reçu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché par l'agence européenne du médicament.

Quelle est la cible antigénique des vaccins contre la COVID-19 ?
La majorité des vaccins ciblent **la protéine Spike (S) du virus**, le but étant de déclencher des anticorps neutralisants qui nous protègent contre l'infection.

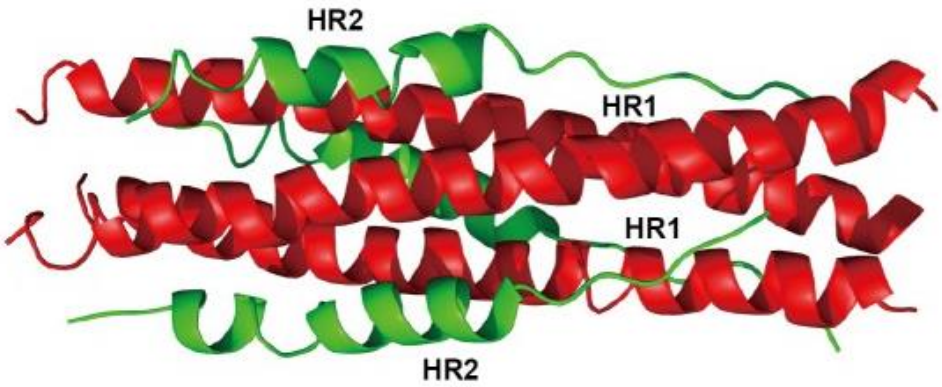


Figure 7 : Structure centrale de fusion formée par les domaines HR1 et HR2 dans la protéine S du SARS-CoV-2 (33)

Pourquoi la protéine Spike ?

La protéine S est une glycoprotéine d'enveloppe transmembranaire de type I, qui joue un rôle **important dans la liaison au récepteur**, la **fusion membranaire** et **l'entrée du virus**.

La protéine S se compose de la sous-unité de surface S1, qui est responsable de la liaison du virus au récepteur membranaire de la cellule hôte, et de la sous-unité transmembranaire S2, qui médie la fusion membranaire du virus à la cellule hôte.
Un fragment couvrant les résidus 318-510 dans la sous-unité S1 est le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) minimal. Le RBD contient une région en boucle (résidus 424-494), appelée motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif), qui établit un contact complet avec le récepteur ACE2. (33)

Après activation de la protéine S par clivage par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) cellulaire en sous-unités S1 et S2, S1 se fixe sur le récepteur ACE2 via le RBD, et, plus particulièrement, le RBM. Une fois que la sous-unité S1 de la protéine S se lie à l'ACE2, la sous-unité S2 change de conformation en insérant le peptide de fusion dans la membrane plasmique.

Le noyau de fusion est un faisceau à **six hélices** (6-HB) dont trois hélices alpha HR2 emballées de manière oblique antiparallèle contre les rainures hydrophobes à la surface du trimère HR1 central. (Figure 7) Le noyau 6-HB rapproche l'enveloppe virale et la membrane plasmique cellulaire pour qu'elles fusionnent. La particule virale entre dans la cellule par endocytose. Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation. (33)

Quelles sont les technologies vaccinales utilisées pour développer les vaccins COVID-19 ?

Il existe deux types de technologies vaccinales pour les vaccins contre la COVID-19.

D'une part les technologies dites classiques, elles sont basées sur l'utilisation du virus SARS-CoV-2 entier et inactivé, ou seulement sur l'utilisation d'une partie du virus, ici la protéine spike associée à un adjuvant de l'immunité.

D'autre part, les « nouvelles » technologies basées sur l'utilisation soit d'acide nucléique pur (ARN ou ADN), en d'autres mots sur la séquence génétique d'une protéine-cible telle que la protéine S (vaccins à ARNm développés par Moderna-NIH et par Pfizer-BioNTech) ; soit d'un vecteur viral non répliquant dans lequel on a inséré le gène de la protéine cible, ici celui de la protéine S du SARS-CoV-2 (vaccins développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson/Janssen). (58)

1. Vaccins à virus entier inactivés

a. Définition

Ces vaccins contiennent des pathogènes entiers qui ont **été inactivés ou tués** à l'aide d'un processus physique ou chimique. Le virus ne peut donc pas se multiplier dans l'organisme puisque les vaccins ne contiennent pas d'agents infectieux vivants.

b. Avantages/Inconvénients

Cette technique possède **plusieurs avantages** car le principe de fabrication est déjà connu et maîtrisé, le vaccin ne présente pas de risque infectieux, et il peut être produit à grande échelle. Toutefois, il faut noter que le vaccin s'avère réactogène notamment au site d'injection, il a besoin d'adjuvants pour augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène, il nécessite des injections multiples pour entretenir l'immunité, il nécessite des laboratoires particuliers pour cultiver la bactérie ou le virus et il demande un temps de fabrication plus long. (59)

c. Exemples

Parmi les candidats vaccins, on peut citer :

- SINOPHARM® BIBP COVID-19 Vaccine du laboratoire Wuhan Institute of Biological Products-Sinopharm-China National Biotec Group Co. Il s'agit d'un vaccin entier inactivé anti-COVID-19 cultivé sur des cellules Vero. Le vaccin est autorisé par l'OMS et dans plusieurs pays (Chine, Pérou, Maroc, Egypte et Emirats Arabes Unis).
- CORONAVAC® du laboratoire Sinovac research and Development Co., Ltd. Il s'agit d'un vaccin anti-COVID-19 entier inactivé avec adjuvant. Il est autorisé dans de nombreux pays d'Asie et d'Amérique du Sud. En Europe, il est autorisé en Bosnie, en Ukraine et en Turquie.

2. Vaccins sous-unitaires

a. Mécanismes d'action généraux

Ces vaccins ne délivrent pas de germes entiers mais une **fraction purifiée très spécifique du pathogène** que l'organisme doit reconnaître. Cette fraction purifiée peut être une sous-unité protéique ou une pseudo particule virale. Ces protéines sont isolées en laboratoire, fabriquées puis injectées pour faire réagir les anticorps à ces molécules étrangères. Le système immunitaire sera capable de se défendre s'il entre une nouvelle fois en contact avec ces protéines virales.

b. Avantages/Inconvénients

Les protéines virales isolées ne présentent pas de risque pour l'organisme. Ce type de vaccin est déjà connu et étudié (utilisé contre l'hépatite B ou le papillomavirus). La production est rapide et se fait à grand échelle. (59) Mais, le processus de fabrication industrielle expose au risque que le produit final ne soit pas exactement une copie conforme de la protéine virale initiale, avec pour conséquence un vaccin qui pourrait être moins efficace. Le bémol, c'est que si ces protéines n'engendrent pas une réaction immunitaire suffisante, un adjuvant sera nécessaire pour augmenter l'efficacité. Ils **nécessitent habituellement des injections multiples** pour une immunité à long terme.

c. Exemples

Parmi les candidats vaccins, on peut citer le vaccin sous-unitaire recombinant à nanoparticules avec adjuvant (Matrix M), Novavax NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine. Les premiers résultats des essais cliniques de phase 3 ont été publiés dans un communiqué du laboratoire Novavax. L'efficacité globale contre les formes symptomatiques de COVID-19 est de 83 % (95 % contre le virus original et 85 % contre le variant britannique). (60)

3. Vaccins à acides nucléiques

Les vaccins à base d'acides nucléiques peuvent être préparés à partir des ADN plasmidiques ainsi que des ARN. Malgré le potentiel de l'ARNm pour le développement des vaccins, l'ADN plasmidique était au cœur des recherches durant ces dernières années. Cette attention particulière était due au fait que la configuration en doubles hélices d'ADN plasmidique procurait une plus **grande stabilité intrinsèque** qu'avec la structure en simple brins d'ARNm. Ce terme de stabilité fait référence à la stabilité in vivo après l'administration et à la stabilité pendant la durée de conservation. Cette stabilité est préoccupante car elle doit permettre une large distribution dans le monde. Pour l'instant, en ce qui concerne les vaccins à base d'ARNm, il n'existe pas de données suffisantes pour montrer la stabilité de ces formulations pendant une longue période de temps. Pourtant, les vaccins à ARNm ont été les premières formulations à avoir obtenu l'autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA et l'approbation conditionnelle de l'EMA.

3.1 Vaccins à ADN/ARN encapsulés dans des nanoparticules lipidiques

a. Mécanismes d'action généraux des vaccins à ADN/ARN encapsulés dans des nanoparticules

Les vaccins à ARNm se caractérisent par une molécule **d'ARN messager synthétique codant pour la protéine spike**, incluse dans une **nanoparticule lipidique**. Cette nanoparticule permet de protéger l'ARNm afin qu'il puisse pénétrer dans les cellules. Une fois à l'intérieur des cellules, l'ARNm est traduit en protéine immunogène. Dès lors que cette protéine est excrétée par la cellule, le système immunitaire va réagir à ces antigènes et produire des anticorps qui seront par la suite capables de reconnaître les protéines du coronavirus. (59)

En ce qui concerne les vaccins à ADN, le gène de la protéine immunogène (protéine spike) est inclus dans une molécule d'ADN. Après avoir pénétré la cellule, ce gène va intégrer le génome cellulaire et être transcrit en ARNm, puis en protéine immunogène. Une fois excrétée, cette protéine déclenchera la réponse immunitaire.

b. Avantages/Inconvénients des vaccins à ARN/ADN encapsulés dans des nanoparticules

C'est une méthode très ciblée qui ne nécessite l'intervention d'aucun adjuvant. Les molécules en circulation ne sont pas pathogènes pour le corps car elles ne correspondent qu'à une partie du virus.
Il faut noter que la molécule d'ARNm ou d'ADN est fragile et nécessite des températures très basses pour être conservée.

c. Exemples des vaccins à ARN/ADN encapsulés dans des nanoparticules

Pour les vaccins à ARNm, on peut citer le vaccin Comirnaty® Pfizer & BioN'Tech Tozinameran, et le vaccin de chez Moderna Spikevax. Les résultats prometteurs des essais cliniques ont abouti à l'autorisation d'utilisation d'urgence de ces vaccins pour une large application humaine.

Spikevax contient un **ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques**. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de pré-fusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non réplicatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du SARS-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en activant les lymphocytes T et les lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19. (61)

Le BNT162b (Pfizer BioN'Tech) est un **vaccin à ARN messager, sans adjuvant**, dont l'ARN code pour la protéine Spike (S) de SARS-CoV-2. Cet ARN est composé de nucléotides légèrement différents des nucléotides naturels pour ne pas déclencher une trop forte inflammation.

Ces ARN messagers sont encapsulés dans des **nanoparticules lipidiques** pour mieux pénétrer dans les cellules musculaires lors de l'injection. Après lecture par les ribosomes et synthèse de la protéine S par les cellules ayant absorbé les nanoparticules, cet ARN messager est détruit et éliminé, comme l'ensemble des ARN messagers produits par nos cellules. (62)

Le candidat vaccin bacTLR-Spike du laboratoire Symvivo. Il s'agit d'un vaccin à ADN plasmidique codant pour la protéine spike du SARS-CoV-2 par *Bifidobacterium longum* administré par voie orale, dont les essais cliniques sont actuellement en cours. *Bifidobacterium longum* a été largement utilisée comme bactérie probiotique. La société a conçu un plasmide codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 et a transféré le plasmide dans le *B.lungum*. Ce plasmide est capable d'être activement répliqué. Par conséquent, la bactérie peut être administrée par voie orale en une seule dose en tant que premier essai chez l'homme d'un vaccin oral COVID-19.

3.2 Vaccins à ADN/ARN encapsulés dans des vecteurs viraux

a. Mécanismes d'action généraux des vaccins encapsulés dans des vecteurs viraux

La séquence codant les protéines virales est acheminée à la cellule au moyen d'un vecteur viral, c'est-à-dire un virus vivant **non pathogène**, **modifié** et conçu pour transporter une séquence d'ADN au niveau des cellules de l'organisme de la personne vaccinée. De cette façon, le système immunitaire apprend à reconnaître le coronavirus afin de l'éliminer en cas d'infection ultérieure. (59)

b. Avantages/Inconvénients des vaccins encapsulés dans des vecteurs viraux

Ces vaccins sont faciles à adapter en cas de mutations du virus. Même si le développement est rapide, il faut produire suffisamment de vecteurs pour pouvoir adresser le fragment dans la cellule. Malheureusement, une exposition préalable à un virus vecteur peut réduire l'immunogénicité. Le vecteur viral n'est pas neutre, cela signifie que s'il interfère avec le système immunitaire à l'occasion d'injections répétées, le vecteur reconnu comme pathogène sera neutralisé ainsi que le vaccin.

c. Exemples des vaccins encapsulés dans des vecteurs viraux

On peut citer le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca, anti-infectieux à usage systémique, vaccin à type vecteur viral. Il est produit sur des cellules rénales embryonnaires humaines (cellules HEK 293) génétiquement modifiées et par la technique de l'ADN recombinant. (63)
Vaxzevria est un **vaccin monovalent** composé d'un vecteur adénoviral recombinant de chimpanzé non réplicatif (ChAdOx1) codant pour la glycoprotéine S du SARS-CoV-2.
La partie immunogène S du SARS-CoV-2 dans le vaccin est exprimée dans la conformation trimérique de pré-fusion ; la séquence codante n'a pas été modifiée afin de stabiliser la protéine S exprimée dans la conformation de pré-fusion.
Après administration, la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 est exprimée localement, stimulant une réponse immunitaire avec production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire, qui peuvent contribuer à la protection contre la COVID-19. (63)

On retrouve aussi le **vaccin** de Johnson&Johnson/Janssen (Ad26.COV2.S) un vaccin **monovalent** composé d'un vecteur adénoviral humain (Ad26), recombinant, non réplicatif, codant pour la glycoprotéine spike (S) de pleine longueur du SARS-CoV-2 dans une conformation stabilisée. Après administration, la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 est exprimée transitoirement, stimulant à la fois la production d'anticorps neutralisants et d'autres anticorps fonctionnels S-spécifiques, ainsi qu'une réponse immunitaire cellulaire dirigée contre l'antigène S, pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19. (64)

D. SCHÉMAS VACCINAUX

Voici un tableau qui résume les recommandations vaccinales en fonction de l'âge du patient :

AGE	Janssen	AstraZeneca	Pfizer	Moderna
0 – 11 ans	**Pas de vaccination disponible pour le moment**			
12 – 17 ans	X	X	V	V
18 – 54 ans	X	X	V	V
55 ans et plus	V	V	V	V

La vaccination est **obligatoire** pour :

- Les professionnels du secteur de la santé ;
- Les professionnels ou bénévoles exerçant dans les mêmes locaux que les professionnels de la santé ;
- Les professionnels exerçant l'activité de transport sanitaire ;
- Les professionnels du secteur médico-social ;
- Tout le personnel affecté aux missions de sécurité civile ;
- Les prestataires de services et distributeurs de matériels ;
- Les étudiants ou élèves en formation pour ces professions ;
- Les sapeurs-pompiers et personnes assurant la prise en charge de victimes.

Quelles sont les personnes concernées par la dose de rappel ?

La dose de rappel est **recommandée** pour :

- Les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et des unités de soins de longue durée (USLD) ;
- Les personnes de 65 ans et plus vivant à domicile (avec une priorité pour les personnes de plus de 80 ans) ;
- Les personnes à très haut risque de forme grave ;
- Les personnes présentant des comorbidités qui augmentent le risque de formes graves de COVID-19 ;
- Les personnes sévèrement immunodéprimées (qui ont déjà reçu trois doses et en recevront une quatrième indique la HAS) ;
- Les personnes ayant reçu le vaccin Janssen.

Depuis le 05 octobre 2021, sont aussi concernés :

- Les professionnels de santé, l'ensemble des salariés du secteur de la santé et du secteur médico-social, les aides à domicile intervenant auprès de personnes vulnérables, les professionnels du transport sanitaire et les pompiers, quel que soit leur âge ;
- Les proches (de plus de 18 ans) de personnes immunodéprimées.

La dose de rappel est administrée **à partir de 6 mois après la dernière injection**.
Le rappel doit être effectué avec le **vaccin Pfizer** quel que soit le vaccin utilisé pour la primovaccination.

Pour les personnes vaccinées avec une dose de Janssen, la dose de rappel doit être réalisée avec Comirnaty (Pfizer), dans un délai minimal de 4 semaines après la primovaccination.

Pour les personnes sévèrement immunodéprimées ayant déjà bénéficié de 3 doses de vaccin, une dose de rappel est possible, dans un délai inférieur à 6 mois (mais d'au moins 3 mois) et dès lors qu'il est jugé par l'équipe médicale que la quatrième dose permettrait d'améliorer la réponse immunitaire du patient.

Les patients ayant contracté la COVID-19 après leur premier schéma vaccinal, ne doivent pas se voir proposer de dose de rappel à ce jour.

Voici un tableau qui résume la démarche vaccinale à suivre en fonction du type de vaccin utilisé :

Vaccin	**Janssen**	**AstraZeneca**	**Pfizer**	**Moderna**
Nombre de doses nécessaires pour un schéma vaccinal complet	1 dose	2 doses espacées de 12 semaines	2 doses espacées de 42 jours Période estivale : 2 doses espacées de 21 à 49 jours > 70 ans : 2 doses espacées de 28 jours sur avis du médecin supervisant la 1ere dose Personnes âgées hébergées et professionnels de santé travaillant en EHPAD et USLD : 2 doses espacées de 21 jours	2 doses espacées de 42 jours Période estivale : 2 doses espacées de 21 à 49 jours > 70 ans : 2 doses espacées de 28 jours sur avis du médecin supervisant la 1ere dose
Dose de rappel	1 dose de vaccin Comirnaty® **4 semaines après la primovaccination**	1 dose de vaccin Comirnaty® **6 mois après la primovaccination** pour les personnes éligibles	1 dose de vaccin Comirnaty® **6 mois après la primovaccination** pour les personnes éligibles	1 dose de vaccin Comirnaty® **6 mois après la primovaccination** pour les personnes éligibles
Délai avant le début d'une protection optimale	**14 jours**	**15 jours après la seconde dose**	**7 jours après la seconde dose**	**14 jours après la seconde dose**

Tableau 1 : Schémas vaccinaux complets en fonction du vaccin utilisé

E. IMMUNOGÉNICITÉ DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Une étude publiée dans le New England Journal of Medecine compare les réponses immunitaires induites par les **vaccins Pfizer**, **Moderna** et **Johnson/Johnson** deux à quatre semaines après la vaccination complète, ce qui correspond au pic immunitaire, pendant 8 mois. (65)
Le groupe d'experts a évalué les différents taux d'anticorps neutralisants et de lymphocytes T chez 61 participants parmi lesquels 31 ont reçu le vaccin BNT162b2 (Pfizer), 22 ont reçu le vaccin à ARNm-1273 (Moderna) et 8 ont reçu le vaccin Ad26.COV2.S (Johnson).

Au pic de l'immunité, les vaccins à ARNm se sont démarqués des vaccins à adénovirus avec **des titres élevés** d'anticorps neutralisants et d'anticorps de liaison au RBD. Néanmoins, ces taux avaient fortement **chuté au sixième mois** et, ils continuaient de diminuer au huitième mois. Même si la cinétique des réponses immunitaires était similaire, les chercheurs ont relevé que l'ARNm-1273 déclenchait des réponses généralement plus élevées et plus durables que BNT162b2.
Le vaccin Ad26 a induit des réponses initiales en anticorps neutralisants **plus faibles** que celles des vaccins à ARNm, mais elles sont restées relativement **stables sur 8 mois** avec presque pas de signe de déclin.
Les trois vaccins ont témoigné d'une cinétique des réponses immunitaires contre les variants du SARS-CoV-2 analogue à celle du SARS-CoV-2.

Une analyse regroupant quatre essais randomisés délivre des informations essentielles sur l'immunogénicité du **vaccin ChAd0x1nCov-19 (AstraZeneca)**. (66)
On peut dire que les réponses IgG anti-SARS-CoV-2 à une dose unique de vaccin (mesurées par ELISA standardisé) ont diminué sur une période de 6 mois, d'où l'importance de cette seconde dose.

La réponse cellulaire débutait 7 jours après la première dose, et elle atteignait un pic au quatorzième jour. La réponse humorale se traduisait par un pic d'anticorps atteint au 28ème jour après la vaccination. Une première dose du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 induit une réponse immunitaire cellulaire principalement de type Th1 avec l'activation de cellules CD4+ et CD8+. À partir du 28ème jour, les titres d'anticorps ont diminué progressivement de 34 % au jour 90 puis de 64 % au jour 180.

Les participants qui ont reçu une seconde dose de vaccin **plus de 12 semaines** après la première avaient **des titres d'anticorps deux fois plus élevés** que ceux qui ont reçu la deuxième dose dans les 6 semaines suivant leur vaccination initiale. De même, les titres d'anticorps neutralisants étaient plus élevés après un intervalle plus allongé entre la première et la deuxième dose.

Pour conclure, les données d'immunogénicité disponibles indiquent une bonne réponse immunitaire chez des adultes immunocompétents. Elles confirment l'importance d'une deuxième dose qui permet d'assurer des titres d'anticorps de plus longue durée, et cela d'autant plus qu'elle est donnée tardivement.

F. EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

L'efficacité clinique d'une vaccination, c'est-à-dire sa capacité à prévenir l'infection, est à différencier de la réponse vaccinale sérologique, c'est-à-dire la détection d'anticorps sériques. En effet, les sérologies habituellement disponibles sont pratiquées en ELISA et ne détectent pas spécifiquement les anticorps neutralisants, ce qui rend leur interprétation difficile. De ce fait, on peut être séronégatif et protégé (sérologie pas bien calibrée, immunité cellulaire non évaluée) ou séropositif et non protégé (faible taux, anticorps non neutralisants). Enfin, il n'existe pas de corrélat de protection bien établi pour le SARS-CoV-2 permettant de dire quel niveau d'anticorps neutralisants est protecteur ou non. (44) Les tests sérologiques simples ne constituent pas un indicateur fiable de l'immunité protectrice chez les personnes ayant été infectées par le SRAS-CoV-2.

Les vaccins contre la COVID-19 semblent pour **l'instant prévenir contre une forme grave de la maladie mais n'empêchent pas l'infection**. (43, 44, 45) À ce jour, les titres d'anticorps neutralisants sont suffisants pour réduire l'inoculum viral, et la présence des cellules T mémoires permet de contrôler l'infection. La littérature confirme que Spike est une excellente cible pour les réponses des cellules T. (43) Les cas graves de COVID-19 étaient associés à une incapacité à produire une réponse des cellules T assez rapidement lors d'une infection naturelle. Similairement, les personnes âgées possédant un répertoire de lymphocytes T naïfs diminué déclenchaient une mauvaise réponse immunitaire des lymphocytes T. Le défi était de taille, mais les vaccins ont permis une immunisation bien avant l'exposition naturelle au virus, ce qui a laissé le temps au système adaptatif de réagir et de se développer. D'ailleurs l'efficacité des vaccins est équivalente dans les groupes d'âge plus âgés et plus jeunes. (43, 67)

1. Moderna

L'étude de phase III randomisée, à l'insu d'un observateur et contrôlée par placebo, évalue l'efficacité et l'innocuité du vaccin ARNm-1273 SARS-CoV-2. 30 420 volontaires ont été séparés en deux groupes, un groupe receveur de vaccin et un autre receveur du placebo dans un schéma de deux doses à 28 jours d'intervalle. Le critère d'évaluation principale était la prévention de la maladie COVID-19 dans les 14 jours après la deuxième injection. (68)

Le vaccin a montré **une efficacité de 94,1 % pour prévenir la maladie**, y compris la maladie grave. La COVID-19 s'est déclarée chez 185 participants du groupe placebo et chez 11 participants du groupe receveur du vaccin. L'efficacité était similaire dans les analyses secondaires : l'évaluation 14 jours après la première dose, les analyses qui incluaient des participants présentant des signes d'infection par le SARS-CoV-2 au départ et les analyses chez les participants âgés de 65 ans ou plus. Dans le groupe placebo, on a observé une forme de COVID-19 sévère chez 30 participants et un décès.

2. Pfizer

Les résultats intermédiaires de la phase 3 transmis par la FDA montrent **une efficacité à 95% pour prévenir l'infection chez les patients** (qui n'avaient aucune preuve d'infection antérieure ou existante au SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la deuxième dose).

L'étude pivot multinationale de phase III en cours, contrôlée par placebo, a recruté 43 448 personnes de 16 ans ou plus qui étaient en bonne santé ou avaient des problèmes de santé chroniques stables (y compris, mais sans s'y limiter, une infection par le virus de l'hépatite B, une infection par le virus de l'hépatite C ou virus de l'immunodéficience humaine). (67)
Cette étude a évalué **l'efficacité et l'innocuité** du vaccin BNT162b2.

Les résultats indiquent **une protection en général équivalente dans tous les sous-groupes** en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'obésité et la présence d'affections co-existantes.
Parmi les patients avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, on a recensé, au moins 7 jours après la deuxième dose, 9 cas de COVID-19 chez les receveurs de vaccin et 169 cas chez le groupe placebo, ce qui correspond à une efficacité de l'ordre de 94,6%.

Entre la première et la deuxième dose, le vaccin était efficace à 52,4 % dans la prévention de la maladie. Entre la deuxième dose et les 7 jours suivant l'injection de la deuxième dose, le vaccin était efficace à 88,9 % dans la prévention de la maladie. Un schéma à deux doses confère une protection de 95% chez les personnes de 16 ans ou plus. (67)

3. Janssen

Dans un essai de phase 3 international, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, les participants adultes dans un rapport équivalent ont été répartis en deux groupes pour recevoir soit une dose unique d'Ad26.COV2.S (5×10^{10} particules virales) soit un placebo. (69)

La population compte 19 630 participants SARS-CoV-2 négatifs qui ont reçu Ad26.COV2.S et 19 691 qui ont reçu un placebo.
116 personnes ont développé la maladie dans le groupe vaccin contre 348 dans le groupe placebo si le critère d'évaluation était la prévention de la COVID-19 modérée à sévèrement critique au moins 14 jours après l'injection, avec une efficacité globale de 66,9 %. Dans ce cas, l'efficacité était de 76,3 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus, contre 63,7 chez les 18-59 ans.

66 personnes ont développé la maladie dans le groupe vaccin contre 193 dans le groupe placebo si le critère d'évaluation était la prévention de la COVID-19 modérée à sévèrement critique au moins 28 jours après l'injection, avec une efficacité globale de 66,1 %. Dans ce cas, l'efficacité était similaire quel que soit l'âge.

L'efficacité du vaccin était plus élevée contre la COVID-19 gravement critique, s'élevant à **76,7 % pour un début supérieur ou égal 14 jours après l'administration** ou **85,4 % pour un début supérieur ou égal à 28 jours après l'administration**.
Dans le groupe vaccin, on a recensé trois décès mais aucun n'était lié à la COVID-19. Dans le groupe placebo, on a recensé 16 décès dont 5 étaient liés à la COVID-19.

Une dose unique d'Ad26.COV2.S protégeait contre les infections symptomatiques et asymptomatiques et était efficace contre les maladies graves et critiques, y compris l'hospitalisation et le décès.

4. Vaxzevria

L'essai clinique de phase III en cours, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo évalue l'efficacité et l'innocuité du vaccin AZD1222 dans un schéma de deux doses par rapport à un placebo dans la prévention de la COVID-19 symptomatique et sévère à partir du 15ème jour après injection de la deuxième dose. (70)

Au total, 32 451 participants ont été randomisés, dans un rapport de 2:1, pour recevoir l'AZD1222 (21 635 participants) ou un placebo (10 816 participants).

L'efficacité globale du vaccin était de 74 %. Chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, l'efficacité s'élève à 83,5%. L'efficacité est restée cohérente selon les sous-groupes démographiques.
Dans le sous-groupe qui concerne les patients entièrement vaccinés (17 662 participants), aucun cas symptomatique sévère ou critique de COVID-19 n'a été observé. Par ailleurs, dans le sous-groupe placebo (8550 participants), 8 cas de COVID-19 ont été recensés.

AZD1222 était sûr et efficace pour prévenir la COVID-19 symptomatique et sévère dans diverses populations comprenant des personnes âgées.

G. EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

1. Surveillance des effets indésirables

Comment sont surveillés les effets indésirables ?
Les vaccins anti-COVID 19 sont soumis à un dispositif de **suivi spécifique et renforcé** qui s'intègre dans un plan de gestion de risque (PGR) dirigé par l'EMA. L'objectif est de repérer des effets indésirables rares qui n'ont pu être mis en évidence dans les essais cliniques à effectif limité. Ce PGR européen est décliné dans chaque État membre qui peut le renforcer.

En France, la vaccinovigilance est de la responsabilité de l'ANSM qui collecte les déclarations d'effets indésirables adressées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). L'ANSM a rassemblé un comité de **suivi hebdomadaire** qui analyse les informations recueillies par six centres régionaux de pharmacovigilance. Après chaque réunion, l'ANSM renseigne sur son site internet le point de situation sur la surveillance des vaccins et les mesures qui ont été nécessaires de prendre si besoin.

Les effets indésirables les plus fréquents communs à tous les vaccins sont :

- Douleur, réaction cutanée, gonflement au point d'injection
- Maux de tête
- Fatigue, fièvre et frissons
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Troubles digestifs
- Apparition de ganglions
- Réactions allergiques (urticaire, gonflement du visage)

2. Vaccin Vaxzevria

Suite à l'administration du vaccin, une polémique sur la survenue d'accidents rares mais graves avait entraîné la suspension de la vaccination dans certains pays. Lorsque les autorités compétentes ont à nouveau autorisé et recommandé le vaccin, une vague de refus entrava la poursuite de la vaccination avec ce dernier.

La pharmacovigilance de France recense à ce jour (30 septembre 2021), 25876 cas d'effets indésirables depuis le début de la vaccination sur 7 789 600 injections, dont **23 % sont graves**. (72)

Voici les effets qui nécessitent une **surveillance** particulière à ce jour :

- Surdité et baisse de l'audition
- Myocardites/péricardites
- Troubles du rythme
- Saignements cutanéomuqueux (principalement des ecchymoses et des saignements du nez)
- Zona et réactivation herpétique
- Elévation de la pression artérielle
- Dyspnées et asthme associés à des syndromes pseudo-grippaux
- Polyradiculonévrite aiguë (dont syndrome de Guillain-Barré)
- Paralysie faciale
- Pathologie démyélinisante centrale
- Erythème noueux
- Colite ischémique
- Vascularites

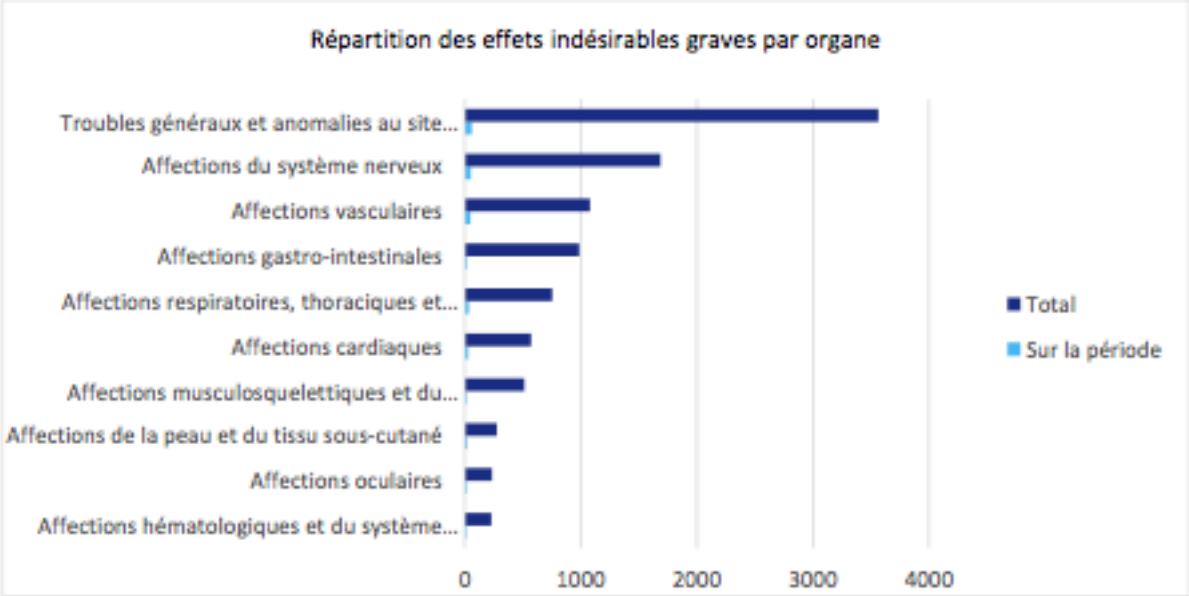


Tableau 2 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 selon l'ANSM en France avec le vaccin Vaxzevria (71)

L'ANSM recommande à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts,) ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin.
L'EMA estime un lien plausible entre le vaccin Vaxzevria et les syndromes pseudo-grippaux, les troubles thromboemboliques, les syndromes de fuites capillaires et les syndromes de Guillain-Barré.

a. Les syndromes pseudo-grippaux

Plusieurs cas de syndromes pseudo-grippaux ont été déclaré après la vaccination, ainsi l'EMA estime un lien entre le vaccin et ces syndromes.

b. Les troubles thromboemboliques

Plusieurs cas d'événements thrombotiques inhabituels et de thrombocytopénie se sont développés après la vaccination par Vaxzevria.

En consultant la littérature, on retrouve une étude qui évalue les caractéristiques cliniques et biologiques de 11 patients en Allemagne et en Autriche chez lesquels une thrombose ou une thrombocytopénie sont apparues de 5 à 16 jours après la vaccination. (73)
Leur tableau clinique ressemble à une thrombocytopénie induite par l'héparine. Pourtant, aucun des patients n'avait reçu d'héparine avant l'apparition des symptômes.
Pour leurs travaux, les chercheurs ont utilisé un test immuno-enzymatique standard pour détecter les anticorps anti-facteur 4 plaquettaire (PF4, qui est retrouvé dans les plaquettes et auquel l'héparine peut se lier) et un test d'activation plaquettaire renforcé par le PF4 pour détecter les anticorps activant les plaquettes.
L'étude admet que **la vaccination avec Vaxzevria peut entraîner le développement rare d'une thrombocytopénie thrombotique immunitaire médiée par des anticorps contre le PF4 et activant ainsi les plaquettes**, ce qui imite cliniquement la thrombocytopénie auto-immune induite par l'héparine.

Une autre étude rend compte d'un tableau clinique associant une thrombose veineuse cérébrale, une hémorragie intracérébrale et une thrombocytopénie survenues chez cinq personnes ayant reçu le Vaxzevria 1 à 2 semaines plus tôt. (74)

Ces événements inhabituels sont associés à un taux de mortalité élevé, 4 personnes sur les 5 ont eu une issue fatale. Pour leurs travaux, les chercheurs se sont concentrés sur les résultats cliniques, radiologiques et pathologiques de la thrombose veineuse cérébrale.
Même si les résultats de la cohorte sont médiocres, ils concluent qu'**une association avec le vaccin semble évidente** mais que le mécanisme d'action n'est pas encore clair.

Le PRAC (Pharamcovigilance Risk Assessment Committee) a conclu que les cas de **thromboses atypiques** et de **thrombocytopénies** survenues avec le vaccin astraZeneca devraient être répertoriées comme des **effets secondaires très rares** de Vaxzevria, survenant généralement dans les deux semaines après la vaccination. Même si le comité de pharmacovigilance de l'EMA et le PRAC ont confirmé un **lien plausible** avec le vaccin, ils considèrent que le rapport bénéfice/risque du vaccin demeure positif.

La survenue de la combinaison de caillots sanguins et d'un taux de plaquettes faible serait due à une réponse immunitaire conduisant à une affection similaire à celle pouvant être observée chez les patients traités par héparine, la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), sans connaître, à l'heure actuelle, le composant du vaccin à l'origine de cet effet.

L'ANSM recommande à toute personne présentant des **effets indésirables persistants au-delà de 3 jours** de type vertiges, maux de tête, troubles visuels, nausées/vomissements, essoufflement, douleurs aiguës dans la poitrine, l'abdomen ou les extrémités ou qui présente des ecchymoses cutanées (pétéchies) au-delà du site de vaccination, de consulter rapidement un médecin. Les **professionnels de santé doivent être attentifs** aux signes et symptômes évocateurs de thrombose associée ou non à une thrombopénie chez les personnes vaccinées par les vaccins Vaxzevria (AstraZeneca) afin de réaliser les examens biologiques et d'imagerie adéquats pour une prise en charge la plus précoce possible de ces patients.

Ces thromboses rares atypiques ont été observées de 4 à 28 jours après la vaccination et se caractérisent par :

- Thrombose veineuse et/ou artérielle (quelle que soit la localisation) associée à une diminution des plaquettes (< 150 G/L)
- Thromboses veineuses et/ou artérielles de siège inhabituel (localisation, contexte clinique, éventuellement multi-sites, parfois successives), en particulier thrombose veineuse cérébrale et thrombose veineuse splanchnique.

En cas de diagnostic d'une thrombose atypique chez une personne vaccinée, un traitement anticoagulant par des alternatives à l'héparine doit être privilégié, en raison des réactions similaires connues de l'héparine avec le facteur plaquettaire 4. Une recherche de la présence dans le plasma d'anticorps anti-FP4 devra être réalisée en parallèle de préférence par un test Elisa adapté. (71, 72)

c. Les syndromes de fuites capillaires

De rares cas de syndrome de fuite capillaire systémique ont été signalés dans le monde après la vaccination par Vaxzevria.

En avril 2021, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a signalé 6 cas de syndrome de fuite capillaire suite à l'injection du vaccin ChAdOx1 nCOV-19 (dont 1 décès). Trois de ces patients avaient des antécédents de syndrome de fuite capillaire (SFC), c'est pourquoi des antécédents de SFC contre indiquent désormais l'administration de ce vaccin.

En termes de données chiffrées, plus de 78 millions de doses du vaccin ChAdOx1 nCOV-19 ont été administrées en Europe, avec un taux signalé de 1 cas de SFC pour 13 millions de doses. (75)

En juin 2021, Santé Canada a publié le premier rapport de SFC chez un patient qui avait reçu un vaccin ChAdOx1 nCOV-19 au Canada. « Medicines & Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA) du Royaume-Uni a signalé 8 cas potentiels de SFC survenus peu de temps après l'administration du vaccin ChAdOx1 nCOV-19. (75)

Face à ces signalements, l'EMA conclut que le vaccin peut entraîner **de façon extrêmement rare** un syndrome de fuite capillaire et préconise de ne pas utiliser ce vaccin chez les patients ayant eu un antécédent de syndrome de fuite capillaire.

Si la personne présente l'un des symptômes suivants : prise de poids soudaine, gonflement soudain des bras et des jambes, associés à une sensation de faiblesse (liée à une tension artérielle basse), ce sont des signes évocateurs de ce syndrome.

d. Le syndrome de Guillain-Barré/Polyradiculonévrites

Dans la littérature, on signale qu'un homme à Malte a développé un syndrome de Guillain-Barré (SGB) suite à l'administration de Vaxzevria, sans antécédents d'autres facteurs de risque plausibles de cette affection. (76)
Une autre étude rapporte 4 cas de faiblesse bifaciale avec paresthésies survenus après l'administration de la première dose dans un délai entre 11 et 22 jours après la vaccination en Angleterre. (77)
En Inde, une étude rapporte 7 autres cas de syndrome de Guillain-barré (SGB) peu de temps après l'injection de la première dose du vaccin. (78)
Un score calculé sur l'échelle de réaction indésirable de Naranjo de 3 a suggéré une association possible entre la vaccination et le SGB.

On remarque que le tableau clinique révèle une présentation spécifique **avec une faiblesse bifaciale**. Cette notion de bilatéralité peut être caractéristique d'un SGB associé à ce vaccin.

Bien que ces patients aient présenté des symptômes neurologiques temporellement associés à la vaccination, la causalité ne peut être présumée. Il n'existe pas de preuve actuelle mettant en corrélation le vaccin Vaxzevria et la survenue d'un SGB, pourtant l'EMA appelle à la plus **grande vigilance** car l'indice de suspicion reste élevé.

Dans l'ensemble, ces cas répertoriés devraient inciter tous les professionnels de santé à **reconnaître ce syndrome** : « toute personne vaccinée doit consulter immédiatement un médecin si elle développe des signes et des symptômes évocateurs de SGB, tels qu'une vision double ou difficulté à bouger les yeux, une difficulté à avaler, à parler ou à mâcher, des problèmes de coordination et d'instabilité, une difficulté à marcher, des sensations de picotements dans les mains et les pieds, une faiblesse dans les membres, la poitrine ou le visage, des problèmes de contrôle de la vessie et de la fonction intestinale ».

3. Vaccin Janssen

En France, l'analyse pour le vaccin à vecteur viral Janssen - à ce jour 30 septembre 2021 - recense 794 cas d'effets indésirables sur 1 041 000 injections depuis le début de la vaccination dont **40 % sont graves**. (72)

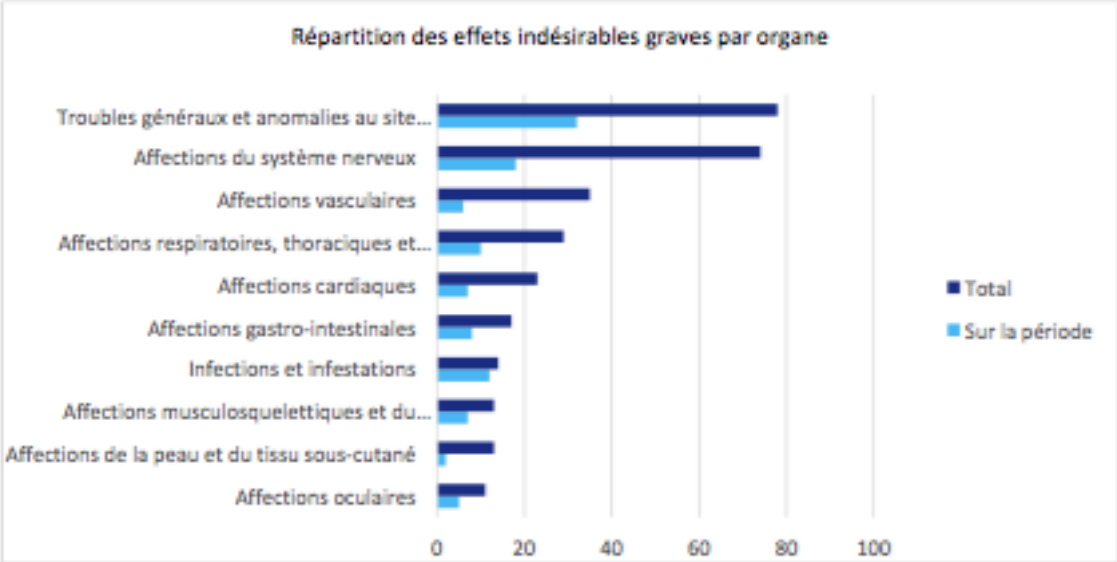


Tableau 3 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 selon l'ANSM en France avec le vaccin Janssen (71)

Les signaux **sous surveillance** sont l'hypertension artérielle, le zona, les myocardites/péricardites, les échecs vaccinaux, le syndrome de Parsonage et Turner (amyotrophie névralgique).
L'EMA admet un lien plausible entre le vaccin Janssen et les thromboses associées à une thrombocytopénie, le **SFC**, **SGB** et les **thrombopénies immunitaires**.

a. Les troubles thromboemboliques associés à une thrombopénie

Un rapport de cas publié par Muir et al décrit un cas de thrombose du sinus veineux cérébral (TSVC) associée à une thrombocytopénie sévère chez un receveur du vaccin Ad26.COV2.S. (88) Parmi plus de 75 000 participants au programme d'essais cliniques pour le vaccin, un cas de TSVC a été signalé. Le programme fut alors suspendu pour analyser cet événement indésirable. Après consultation d'experts cliniques, aucune causalité claire n'a pu être établie et le comité de surveillance des données et de la sécurité a autorisé la poursuite du programme.

Plus tard, les études ont révélé que le receveur du vaccin avait des anticorps contre le facteur plaquettaire PF4 au moment de l'événement. Dans un souci de surveillance continue pour garantir l'innocuité du vaccin, six nouveaux cas de thrombose associée à une thrombocytopénie ont été signalés, survenus 7 à 14 jours après la vaccination. Ces cas ont été signalés parmi plus de 7,2 millions de personnes vaccinées avec Ad26.COV2.V dans le monde au 14.04.2021, ce qui constitue un taux de notification **inférieur** à 1 cas pour 1 million de vaccinations.

Dans la littérature, on ne trouve **pas encore de preuves suffisantes pour établir et confirmer une relation causale** entre ces événements et le vaccin. Toutefois, pour ne prendre aucun risque, le PRAC estime que les événements thromboemboliques associés à une thrombopénie doivent être considérés comme des **effets indésirables très rares** du vaccin Janssen. (71, 72)

b. Syndrome de fuite capillaire

En juillet 2021, l'EMA a répertorié 3 cas sévères de syndrome de fuite capillaire, dont 2 ont eu une issue fatale, dans les premiers jours suivant l'administration du vaccin Ad26.COV2.S. (71,83) Depuis, il est déconseillé d'administrer le vaccin si le patient a des antécédents de SFC, car cet antécédent constitue un risque plus élevé de développer un SFC après avoir reçu le vaccin. Très peu de données sont disponibles dans la littérature, et on ne retrouve pas de corrélation directe entre ce syndrome et l'injection du vaccin. Toutefois, l'EMA conclut que le vaccin peut entraîner de **façon extrêmement rare** un syndrome de fuite capillaire et considère que le vaccin Janssen ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de SFC.

c. SGB

Une étude publiée le 25 juillet 2021 recense un cas de diplégie faciale, qui serait un SGB atypique survenu chez une femme de 65 ans deux semaines après l'administration du vaccin Ad26.COV2.S. (89) Bien qu'aucun lien n'ait pu être établi entre ce syndrome et la vaccination, l'EMA recommande de rester vigilant quant à la survenue de ce syndrome. (72)

d. Thrombopénies immunitaires

En ce qui concerne les thrombopénies immunitaires, le PRAC estime que les événements thromboemboliques associés à une thrombopénie doivent être considérés comme des effets indésirables **très rares** du vaccin. (71)

4. Vaccin Moderna

En France et à ce jour le 30 septembre 2021, l'analyse du vaccin Moderna à ARNm recense 12 217 effets indésirables au total sur 10 422 800 injections, dont **19 % sont graves**. (72)

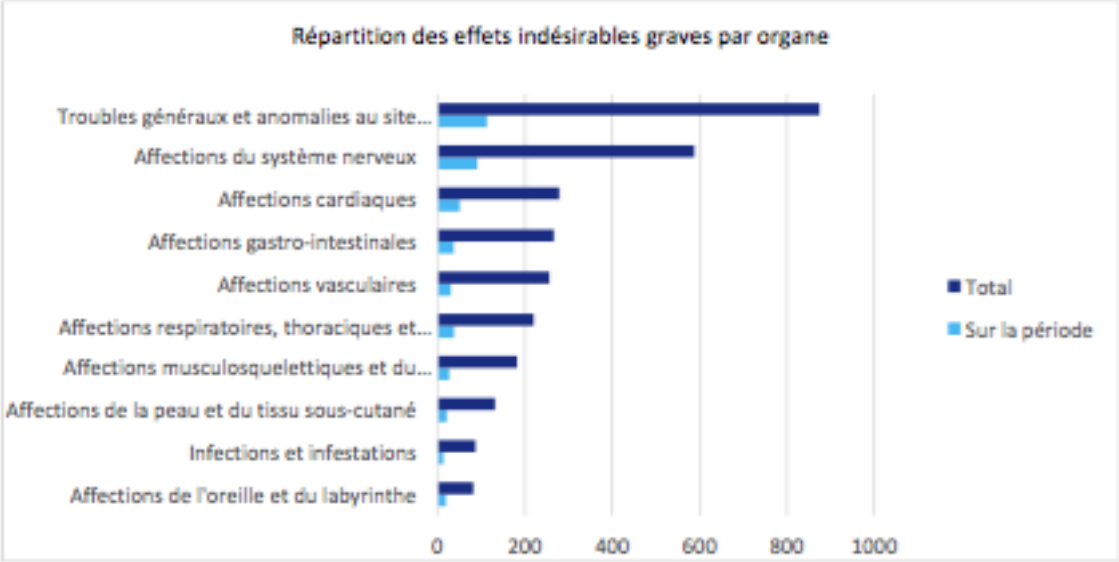


Tableau 4 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 selon l'ANSM en France avec le vaccin Moderna (71)

Les signaux **sous surveillance** sont :

- Troubles du rythme
- Zona
- Réactogénicité plus sévère après la 2e dose
- Déséquilibre/récidive de pathologies chroniques
- Ictus amnésique (amnésie transitoire)
- Troubles auditifs (surdité, hypoacousie et acouphènes)
- Pertes de connaissance, plus ou moins associées à des chutes
- Polyarthrite rhumatoïde
- Néphropathies glomérulaires
- Saignements cutanéomuqueux
- Érythème polymorphe
- Troubles menstruels
- Syndrome de Parsonage-Turner

L'EMA a conclu un lien plausible entre le vaccin Moderna et les réactions retardées, les troubles vasculaires de type hypertension artérielle, de myocardite et péricardite.

a. Réactions retardées (réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection)

De nombreux patients ont déclaré des réactions au site d'injection après la vaccination, ainsi l'EMA estime un lien entre le vaccin et ces événements indésirables.

b. Troubles vasculaires de type d'hypertension artérielle

Ces événements signalés font l'objet d'une surveillance spécifique. Devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges), un contrôle de la pression artérielle devra être envisagé pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire. (72)

c. Myocardite/Péricardite

Une étude clinique spécule une relation causale possible entre l'administration des vaccins à base d'ARNm et les cas de myocardites et péricardites. (79) Au 26 juin 2021, un total de 322 millions de doses des vaccins ARNm (les deux vaccins ARNm confondus) avaient été utilisées et, à ce jour, 79 enfants âgés de 16 ou 17 ans et 196 jeunes adultes âgés de 18 à 24 ans ont été confirmés comme ayant une myocardite/péricardite à la suite de vaccination à base d'ARNm. (79)

Le PRAC a inclus 145 cas de myocardite dans l'Espace Économique Européen (EEE) parmi les personnes ayant reçu Comirnaty et 19 cas suite à l'utilisation de Spikevax. Au 31 mai 2021, environ 177 millions de doses de Comirnaty et 20 millions de doses de Spikevax avaient été administrées dans l'EEE. À la fin mai 2021, l'incidence de la myocardite était de 1 par million pour Comirnaty et Spikevax dans l'EEE. (79)
On peut résumer qu'au niveau européen, des cas de myocardite et de péricardite ont été très rarement signalés après la vaccination avec Spikevax. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination est identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite en général. (72)

Sur la base de l'état actuel de nos connaissances, l'association entre myocardite/péricardite et vaccins à ARNm COVID-19 chez les enfants et les jeunes adultes mérite un examen attentif de la part des praticiens. Bien que les cas ont tendance **à être bénins**, ne nécessitent généralement pas d'interventions spécifiques, le 8 novembre 2021, la Haute Autorité de Santé déconseille le vaccin Spikevax aux moins de 30 ans.

L'ANSM recommande à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts,) ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin.

5. Vaccin Pfizer

En France, l'analyse de la vaccination par le vaccin Comirnaty à ARNm recense 57 330 cas d'effets indésirables au total sur 75 697 000 injections, dont 27 % sont graves. (72)

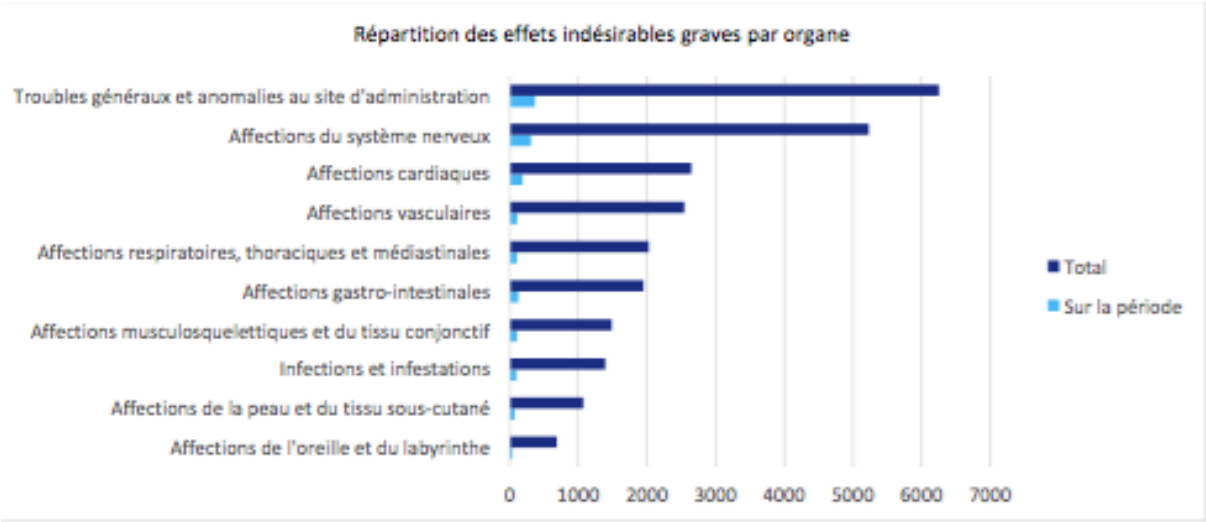


Tableau 5 : Répartition des effets indésirables graves par organe au total et sur la période du mois d'août 2021 en France selon l'ANSM avec le vaccin Pfizer (71)

Les signaux potentiels sous surveillance à l'heure actuelle sont :

- Zona
- Troubles du rythme cardiaque
- Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
- Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
- Echecs vaccinaux
- Pancréatite aigüe
- Syndrome d'activation des macrophages
- Réactivation à virus Epstein-Barr
- Méningoencéphalite zostérienne
- Aplasie médullaire idiopathique
- Hémophilie acquise
- Polyarthrite rhumatoïde
- Néphropathies glomérulaires
- Troubles menstruels
- Syndrome inflammatoire multisystémique
- Syndrome de Parsonage-Turner (névralgie amyotrophiante)

L'EMA a conclu **un lien plausible** entre le vaccin Comirnaty et les troubles vasculaires de type hypertension artérielle, de myocardite et péricardite.

a. Hypertension artérielle

Le 17.02.2021, 73 cas d'hypertension artérielle ont été déclarés au niveau national. Le nombre de cas rapportés reste très faible (0.9% des effets indésirables rapportés). (71)

L'augmentation de la tension artérielle, immédiatement après la vaccination ou de façon différée, a été de courte de durée et d'évolution favorable.

Les experts des centres régionaux de pharmacovigilance considèrent que la survenue d'une hypertension artérielle après une vaccination ne remet pas en cause la sécurité du vaccin Comirnaty mais constitue **un signal qui doit être surveillé**.

Devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle tel qu'un malaise, des maux de têtes, des vertiges, il est recommandé aux personnes vaccinées d'effectuer un contrôle de la pression artérielle pour une prise en charge médicale la plus précoce possible si cela s'avère nécessaire.

b. Myocardite/Péricardite

Une étude a analysé les cas de myocardites survenus après le vaccin à ARNm BNT162b2en Israël. (80) Le groupe de recherche conclut que l'incidence de la myocardite, bien que faible, a **augmenté après l'administration du vaccin BNT162b2**, en particulier après la deuxième dose chez les jeunes hommes receveurs.

Les données préliminaires publiées suggèrent que tous les cas de myocardite et péricardite sont bénins et se résolvent cliniquement en quelques jours à quelques semaines. Mais, il est plus prudent de maintenir un suivi régulier des patients ayant eu une myocardite associée au vaccin COVID-19. (79, 80)

Au niveau européen, des cas de myocardite et de péricardite ont très **rarement été signalés** après la vaccination avec Comirnaty. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination est identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite en général. (72)

V. RÔLE ET IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19

A. LA VACCINATION : NOUVELLE MISSION DU PHARMACIEN

C'est dans un contexte où le gouvernement peine à atteindre une couverture vaccinale suffisante contre la grippe (voir Tableau 6) : 14 400 morts durant la saison 2016-2017, 13 000 morts pour 2018-2019 que la question d'une vaccination contre la grippe saisonnière par le pharmacien d'officine va émerger.

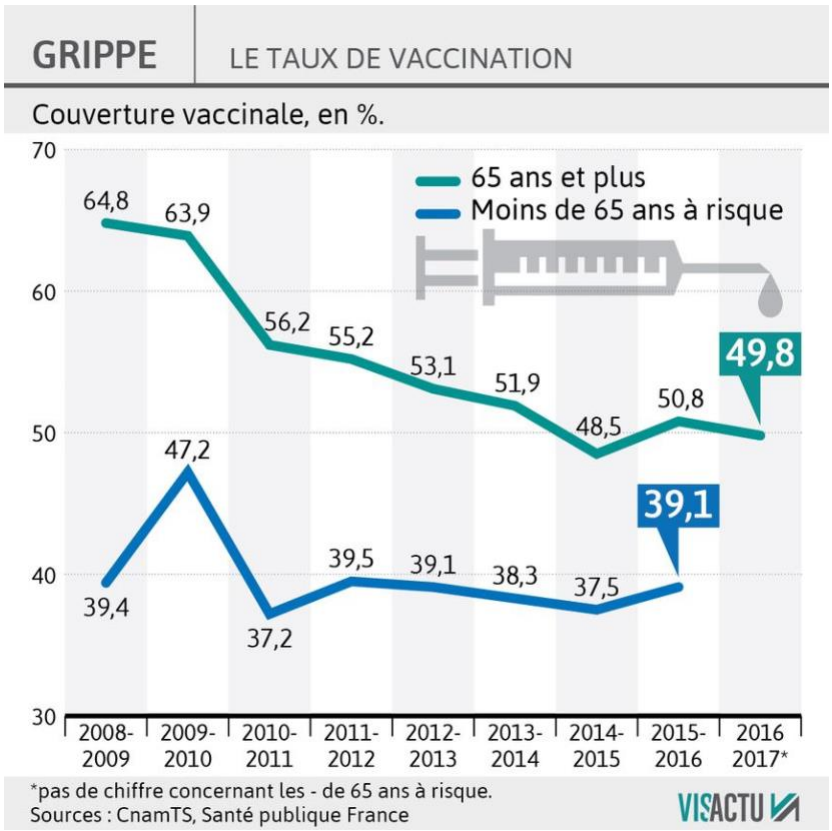


Tableau 6 : Évolution du taux de vaccination en France de 2008 à 2017 (1)

Lors de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2018-2019, les autorités sanitaires ont mis en place un dispositif autorisant les pharmaciens à vacciner dans le cadre de l'amélioration de la couverture vaccinale antigrippale. Celui-ci lancé le 6 octobre 2018 a d'abord concerné 4 régions test (Auvergne-Rhône-Alpes, Hauts de France, Nouvelle Aquitaine, Occitanie) et visait en priorité une certaine population cible comprenant les femmes enceintes, les malades chroniques, les plus de 65 ans et les personnes atteintes d'obésité.

Ainsi 743 512 vaccinations contre la grippe saisonnière ont été réalisées par les pharmaciens d'officine durant cette saison. Cette expérimentation menée dans quatre régions a permis de vacciner 10% de patients en plus.

Fort de ce succès et de l'accueil enthousiaste de la population vaccinée, c'est logiquement que l'expérience sera étendue à tout le territoire pour la campagne de 2019-2020.
La couverture géographique du territoire (21 017 pharmacies réparties sur l'ensemble de la France au 1er mars 2021), la proximité et l'accessibilité des officines par les patients et la complémentarité du binôme grossistes-répartiteurs/pharmaciens d'officine sont autant d'éléments qui en font des acteurs de choix pour atteindre les objectifs de couverture vaccinale.

Pour la majorité de la population, le pharmacien est le professionnel de santé de proximité par excellence, il est le canal de santé le plus rapide et facile à joindre. Il a toujours bénéficié d'une confiance importante. D'ailleurs en 2016, déjà, un sondage rapporté par LCI faisait apparaître que parmi 6 000 personnes interrogées, « huit sur dix ne voyaient pas d'inconvénients à ce que le pharmacien prenne en charge leur vaccination ». Les trois-quarts des répondants seraient même disposés à se faire vacciner dès à présent en pharmacie.

Depuis le 1er Mars 2019, la vaccination contre la grippe saisonnière fait partie des missions facultatives pouvant être exercées par les pharmaciens d'officine, ayant suivi et validé une formation dédiée, sur l'ensemble du territoire en application de l'article 59 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019, l'article L51125-1-1 A du Code de la Santé Publique.

Le pharmacien sera alors de plus en plus sollicité dans ce nouveau rôle : la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF) indiquait début novembre 2020 que «la vaccination antigrippale à l'officine » était alors « d'ores et déjà un succès ». Plus de deux millions d'injections auraient ainsi été réalisées en pharmacie en octobre 2020.

Ces chiffres montrent que les officines sont devenues **un lieu incontournable de la prévention de la grippe**.

Son de cloche comparable du côté de l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO), où l'on se félicitait il y a quelques temps d'un bilan de campagne de vaccination antigrippale 2020/2021 « qui témoigne de l'importance du réseau officinal pour renforcer la couverture vaccinale, mais également son implication ».
L'USPO relevait qu'en quelques semaines, « et malgré des pénuries, 3,7 millions de personnes ont été vaccinées par le pharmacien ».

Deux ans après le vaccin contre la grippe, les pharmaciens ont été autorisés à vacciner contre la COVID-19 la semaine du 15 mars 2021.

B. MISE EN PLACE DE LA VACCINATION ANTI-COVID À L'OFFICINE

Le décret n° 2021-248 du 4 mars 2021 élargit les compétences vaccinales des pharmaciens d'officine.

Les **pharmaciens formés à la vaccination et <u>ayant déclaré cette activité à leur ARS</u>** peuvent **administrer les vaccins à ARNm et à vecteur viral** à toute personne, sauf celles ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection. (81)

Selon le Décret du 26 mars 2021, les étudiants en pharmacie de 2ème cycle (4ème et 5ème années) et de 3ème cycle (6ème année) formés au geste peuvent injecter les vaccins en centre de vaccination. Seuls les étudiants de 3ème cycle peuvent injecter les vaccins en officine. (82)

Selon l'Arrêté du 27 juillet 2021, les préparateurs en pharmacie peuvent administrer les vaccins dans la pharmacie où ils exercent et sous la supervision d'un pharmacien formé à l'administration des vaccins, à condition qu'ils aient suivi une formation spécifique, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration des vaccins. (83)

1. Les commandes

Les commandes sont effectuées uniquement du lundi au mercredi 23 heures sur le site de télédéclaration de l'ARS (declarations-pharmacie.ars.sante.fr/). Aucune commande ne peut être prise en compte en dehors des plages d'ouverture du portail de télédéclaration. Les pharmacies réalisant l'activité de vaccination contre la COVID-19 se déclarent sur le site « sante.fr ».

Actuellement, les vaccins disponibles en officine sont les vaccins d'AstraZeneca et de Janssen (vaccins à vecteur viral), réservés aux patients âgés de 55 ans et plus, le vaccin de Moderna (ARNm), destiné à toutes les personnes âgées de 12 ans et plus. Le vaccin de Pfizer est, quant à lui, disponible à l'officine uniquement s'il reste des flacons de vaccin non utilisés dans les centres de vaccination. Il est destiné aux personnes âgées de 12 ans et plus.

Chaque officine est libre d'organiser la gestion des rendez-vous comme elle le souhaite, en prenant en compte la durée de conservation maximale des vaccins après avoir prélevé la première dose. Il est donc recommandé de programmer les séances de vaccination afin de ne pas gaspiller des doses de vaccin inutilement. Le vaccin d'AstraZeneca se conserve 48h au réfrigérateur ou 6h à température ambiante. Le vaccin de Janssen se conserve 6h au réfrigérateur ou 3h à température ambiante. Le vaccin de Moderna se conserve 6h au réfrigérateur ou à température ambiante. Lors du premier prélèvement, le pharmacien doit inscrire **la date et l'heure** sur le flacon entamé. (84)

2. Qui peut-on vacciner ?

Depuis le 31 mai 2021, les personnes éligibles à la vaccination en officines sont :

- Les personnes de 18 ans et plus, les patients de 16 à 18 ans ayant une pathologie à très haut risque de forme grave de COVID-19,
- Les proches (c'est-à-dire les personnes vivant sous le même toit ou apportant une aide dans la vie quotidienne), âgés de 16 à 18 ans, de personnes sévèrement immunodéprimées,
- Les enfants et adolescents de 12 à 18 ans avec **l'accord de leurs parents**.

Si une personne souhaite se faire vacciner à l'officine, le pharmacien doit réaliser un entretien pré-vaccinal afin de vérifier **l'absence de contre-indications** (comme antécédents d'allergie, épisode infectieux en cours, une infection par la COVID-19 datant de moins de trois mois). Après avoir fourni toutes les informations nécessaires aux patients (indications, contre-indications, effets secondaires connus, etc), le pharmacien **doit s'assurer du choix de la personne à se faire vacciner**. Toutefois, le recueil du consentement ne nécessite pas de traçabilité écrite.

3. L'acte vaccinal

Les vaccins contre la COVID-19 se présentent sous forme de flacons multidoses, dans lesquels il faut prélever une dose et l'injecter au patient. La voie d'administration recommandée est la **voie intramusculaire**, notamment dans le muscle **deltoïde** qui représente le site d'administration de référence. Brièvement, on peut rappeler la technique d'injection qui est la même pour tous les vaccins contre la COVID-19. L'aiguille est introduite perpendiculairement (90 degrés) au plan cutané. Après le retrait de l'aiguille, une pression locale directe doit être exercée avec une compresse, puis un pansement est appliqué sur la peau.

Le Vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca à l'officine, est sous la forme d'un flacon multidoses (8 ou 10 doses par flacon) se conservant verticalement dans son emballage en carton. Les seringues et aiguilles sont fournies en même temps que les flacons, lors de la livraison (aiguilles oranges 25G / longueur 25 mm). Il faut **prélever** une dose de **0,5 mL**, et cela quel que soit l'âge du patient. Il est normal qu'il reste encore du liquide dans le flacon après avoir prélevé la dernière dose. **Après ouverture du flacon**, le produit reste stable pendant **48 heures au maximum dans un réfrigérateur** (2°C à 8°C). Une fois ouvert, le vaccin peut être conservé et utilisé à des températures allant jusqu'à 30°C pendant 6 heures. Passé ce délai, le produit doit être jeté.

Le **vaccin de Janssen à l'officine,** est un **flacon multidoses** contenant **5 doses.** La **dose de vaccin à prélever** est de **0,5 mL,** quel que soit l'âge. Il faut protéger les flacons de la lumière, on peut donc les conserver dans le carton d'origine. **Après la 1ère dose prélevée,** le produit est stable pendant **6 heures au maximum dans un réfrigérateur** (2°C à 8°C). On peut aussi conserver et utiliser le vaccin à des températures allant jusqu'à 25°C pendant 3 heures lorsque le flacon a été ouvert. Passé ce délai, le produit doit être jeté.

Le **vaccin de Moderna à l'officine,** est un **flacon multidoses** contenant **10 doses**. Le vaccin est d'abord conservé entre -25°C et -15°C chez le grossiste-répartiteur. Ensuite, il est livré au pharmacien qui doit **ré-étiqueter chaque flacon avec les étiquettes pré-remplies** mentionnant la nouvelle date de péremption à 2-8°C**, et fournies par le grossiste-répartiteur.** La **dose de vaccin à prélever** est de **0,5 mL**, quel que soit l'âge. **Après la 1ère dose prélevée,** le produit reste stable pendant **6 heures au maximum à une température comprise entre 2 et 25°C**.

Le vaccin Comirnaty® de Pfizer-BioNTech à l'officine, est un **flacon multidoses à reconstituer,** contenant **6 ou 7 doses. La dose de vaccin à prélever** est de **0,3 mL**, quel que soit l'âge. **Après la 1ère dose prélevée,** le produit reste stable pendant **6 heures au maximum entre 2°C et 30°C.**

Les déchets issus des vaccinations contre la COVID-19 réalisées en officine suivent la filière d'élimination CYCLAMED pour les flacons de vaccin, quels que soient leur marque et leur état, et la filière classique DASTRI pour les seringues, aiguilles et autres objets perforant ou coupant utilisés lors de la vaccination contre la COVID-19.

4. Observation du patient

Attention, après la vaccination **une surveillance étroite du patient** est recommandée **pendant au moins 15 minutes**, afin de gérer d'éventuels évènements anaphylactiques qui pourraient engager le pronostic vital du patient.

Le choc anaphylactique est une complication aiguë de l'allergie, pouvant se manifester par **une urticaire géante, des œdèmes, des troubles du rythme cardiaque et une hypotension sévère**. En cas d'apparition des symptômes suggérant un choc anaphylactique imminent, il faudra installer confortablement le patient (demi-assis, décubitus dorsal ou position latérale de sécurité en cas de troubles de la conscience) et contacter le 15 pour suivre la conduite à tenir. Généralement, le patient doit recevoir rapidement une **injection IM d'adrénaline** au niveau de la face antéro- externe du 1/3 moyen de la cuisse. L'administration d'adrénaline pourra être renouvelée en cas d'absence d'amélioration clinique après 5 à 10 minutes.

Même s'il y a une régression des symptômes, le patient doit être hospitalisé pour être mis sous surveillance. (85)

5. Traçabilité des vaccins

L'assurance maladie a ouvert un téléservice nommé « Vaccin COVID », qui permet d'assurer la traçabilité des vaccins et des étapes de la vaccination. On y retrouve la consultation pré-vaccinale ainsi que les différentes doses effectuées.

Tous les professionnels de santé ayant vacciné une personne doivent obligatoirement remplir les informations permettant l'inscription des vaccinations sur le téléservice « Vaccin COVID », afin d'assurer le suivi et le bon déroulement de la campagne de vaccination.

En fin de vaccination, le pharmacien imprime et signe le bilan de la vaccination qui servira de passe sanitaire au patient ayant un schéma de vaccination complet. La déclaration des effets indésirables est également possible sur le téléservice (avec un lien vers le portail des signalements de l'ANSM).

6. Facturation

Le pharmacien est rémunéré pour l'entretien préalable pour vérifier l'éligibilité du patient à la vaccination, la délivrance de la dose et l'injection du vaccin.

Le montant de cette rémunération est fixé à **7,90 € TTC** (TVA 0 %). La facturation se fait directement à l'Assurance maladie via le code prestation **« INJ ».** La **prise en charge** par l'Assurance maladie est de **100 %.** Si un test sérologique est effectué, il faut penser à facturer le prix du test, 5,52 € TTC en PMR.

Par ailleurs, une rémunération est prévue pour chaque information relative à l'injection saisie dans le téléservice « Vaccin COVID ». Son montant est de **5,40 € TTC** (TVA 0 %) par injection déclarée. La saisie vaut facturation, il n'y a donc pas lieu d'établir une facturation supplémentaire à l'Assurance maladie. (84)

La rémunération du pharmacien par l'Assurance maladie s'élève à 13.30 €, et le paiement a lieu tous les mois.

C. RÔLE DU PHARMACIEN DANS UNE SITUATION DE PANDÉMIE QUI ÉVOLUE DE FAÇON QUOTIDIENNE

Dans cette crise sanitaire**, le pharmacien a dû réadapter son quotidien pour répondre aux besoins des patients.** Il a réussi en tout point à se rendre indispensable et disponible dans la gestion de cette crise.

Le pharmacien d'officine a dû **se tenir informer et se mettre à jour** quotidiennement des nouvelles recommandations concernant la COVID-19. Son rôle est de fournir à sa patientèle **des réponses sûres, claires et surtout actualisées sur la vaccination**.
Pour se faire, il peut utiliser plusieurs sources comme les sites destinés aux professionnels de santé (Cespharm, ordre des pharmaciens, HAS, ARS ou encore celui de l'OMS). Il peut également avoir recours à la littérature scientifique (Pubmed, VIDAL etc.) qui délivre une information validée.

L'officinal est **porteur d'informations pour le grand public** et se doit de partager ses connaissances afin d'en faire ressortir les intérêts de la vaccination. Même si les discours ont été redondants, il était très important d'éduquer un patient pour qu'il prenne la décision de se faire vacciner en connaissance de causes.

Par exemple, lorsqu'on entend au comptoir « il est hors de question que je me fasse vacciner ! Ils vont m'injecter de l'ADN de chimpanzés, non merci, je ne veux pas muter », il va sans dire que l'on ne peut pas laisser le patient dans l'ignorance la plus totale. Devant une telle aberration, on ne peut que déplorer le manque de connaissances et de compréhension relatives au génome, à l'ADN et à la machinerie cellulaire. Ainsi, après une recontextualisation et le partage de quelques notions inhérentes au domaine de la vaccination, ce patient est sorti de la pharmacie en étant plus à même de prendre une décision. Cet exemple illustre parfaitement la notion de **consentement libre et éclairé**. Ainsi, **dans un principe d'autonomie**, le consentement est supposé rationnel car l'information sur laquelle il repose fait apparaître aux patients les conséquences de leur choix. La question complexe de la vaccinologie, notamment lors d'une urgence mondiale, doit être prise en compte comme une **mission pédagogique** fondamentale pour la santé publique. Il est important de partager nos ressources afin que les patients ne manquent pas de discernement et ne se laissent plus ou pas influencer par le premier site frauduleux. Le pharmacien se doit donc de **lutter contre la désinformation**.

À plusieurs reprises, il a été sollicité, notamment **pour approvisionner** les autres professionnels de santé en vaccins et en masques. D'ailleurs, dans une étude menée dans la région Auvergne-Rhône-Alpes auprès des officines, près de 90 % des pharmaciens affirment entretenir des relations sereines avec les autres professionnels de santé depuis le début de la campagne de vaccination. (86) Nous sommes loin des tensions observées lors de la mise en place de la vaccination antigrippale en officine ou encore durant la pénurie de vaccins contre la COVID-19 au début de la crise. On peut dire que la campagne de vaccination contre la COVID-19 a contribué à renforcer les liens des pharmaciens officinaux avec les autres professionnels de santé également engagés.

Le pharmacien a été fédérateur et s'est révélé être **un grand acteur de la vaccination**.
En moins de cinq ans, les pharmaciens d'officine sont devenus « incontournables » dans la vaccination « de masse ». Les 400 000 vaccinations réalisées chaque jour en tout début de la dernière campagne de vaccination contre la grippe en 2020-2021, puis le million de doses de vaccin anti-COVID-19 AstraZeneca administrées début mai dernier par les **18 500 pharmacies engagées** dans cette vaccination sont les témoins de la légitimité du pharmacien à vacciner la population. (86)

Les officines sont devenues en peu de temps **des plateformes de prévention**. Ainsi, dans un même lieu, un patient peut se faire dépister contre la COVID-19 grâce aux tests antigéniques, contrôler sa sérologie grâce aux tests TROD IgG/M COVID et se faire vacciner contre la COVID-19. Selon les résultats obtenus, le pharmacien peut aiguiller et orienter le patient dans sa démarche vaccinale.

Une telle structure réunit toutes les conditions nécessaires pour simplifier les démarches des patients. Leur nouveau quotidien devient alors moins contraignant du fait qu'ils n'aient plus à courir par monts et par vaux puisque tout se passe au même endroit.

1. Exemples de questions et situations au comptoir

Depuis le début de cette campagne de vaccination, j'ai relevé quelques questions ou situations que j'ai eu l'occasion d'aborder au comptoir. Voici des exemples de réponses.

« Est-ce que les vaccins à vecteur viral peuvent modifier mes gènes ? »
Non, le matériel génétique véhiculé par un vecteur viral est génétiquement modifié et ne peut pas s'intégrer à l'ADN ou interagir avec celui-ci. Le vaccin n'est pas doté de l'enzyme qui permettrait son intégration à l'ADN chromosomique. Dès que les cellules humaines ont fini d'utiliser ses instructions, elles se débarrassent du vecteur viral et de l'ADN.

« Est-ce que les nanoparticules présentes dans le vaccin sont capables de nous géolocaliser ? »
Non, on utilise des nanoparticules d'origine lipidique pour véhiculer les ARN vaccinaux et favoriser leur internalisation cellulaire mais certainement pas pour nous géolocaliser.
Si on injectait l'ARN vaccinal sans cette nanoparticule, il serait immédiatement dégradé avant même de pénétrer dans la cellule. Les chercheurs ont anticipé ce phénomène de dégradation en associant les ARNm à des particules lipidiques qui forment une structure colloïdale stable une fois injectés ; les nanoparticules fusionnent avec les membranes cellulaires et délivrent l'ARN qui sera à l'origine de la réaction immunitaire adaptative.

« Combien de temps vais-je être protégé(e) ? »
Pour l'instant la durée de l'immunité post-vaccinale n'est pas bien établie. Le recul actuel met en évidence une protection pendant au moins 6 mois chez la plupart des personnes entièrement vaccinées. Les études récentes suggèrent une baisse de l'efficacité au-delà de six mois de tous les vaccins contre la COVID-19, en particulier contre le variant Delta. Cette baisse de protection concerne essentiellement l'efficacité contre l'infection et contre les formes symptomatiques, l'efficacité contre les formes graves restant à un niveau élevé, quel que soit le vaccin administré.

« Quels sont les effets indésirables les plus fréquents des vaccins ARN ? »
Les effets indésirables fréquemment rapportés sont des réactions au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête et des frissons. Mais ne vous inquiétez pas, ils sont en général minimes et ne durent que quelques jours.

« Lors de sa séance de vaccination programmée, la femme d'un patient annonce qu'il va subir une opération sous anesthésie générale la semaine d'après, et se demande s'il peut quand même se faire vacciner. »

A cette époque (avril 2021), les doses étaient rares, les centres de vaccination étaient saturés. Le monsieur, quant à lui, avait pris rendez-vous un mois plus tôt et il insistait vraiment pour qu'on le vaccine malgré l'opération à venir car il était âgé et très anxieux à l'idée de contracter la maladie. Dans ce cas particulier, on a appelé le chirurgien pour consulter son avis. N'ayant pas de recul, il a préféré décaler la vaccination après l'opération pour ne prendre aucun risque. On a préconisé au monsieur de rester au calme chez lui en respectant scrupuleusement les mesures barrières en attendant la vaccination.

« Est-ce que les vaccins sont efficaces contre les formes graves ? »

Selon les données de la littérature, les vaccins ont des propriétés immunogènes intéressantes. Pour évaluer l'efficacité des vaccins contre les formes graves, Epi-phare a mené parallèlement deux études en vie réelle chez les 50-74 ans et chez les 75 ans et plus. (87)

Le vaccin Moderna et le vaccin Pfizer ont 94 et 95 % d'efficacité en vie réelle comme dans les essais cliniques. Le vaccin Vaxzevria a 62% à 80% d'efficacité selon les essais cliniques et 94% en vie réelle. Le vaccin Janssen a 93% d'efficacité selon les essais cliniques, mais pour l'instant il n'y a pas assez de recul pour donner un résultat dans la vie réelle. On peut donc en conclure que la vaccination est efficace à plus de 90% pour réduire les formes graves de COVID-19 chez les personnes de plus de 50 ans en France.

« Je viens de voir à la télévision qu'il y avait des cas de thromboses en association à une thrombocytopénie chez les femmes avec le vaccin Vaxzevria. Je viens de me faire vacciner avec il y a de ça quelques jours, je suis vraiment paniquée, qu'est-ce que je risque ? »

Effectivement, on peut considérer qu'il existe un lien plausible de causalité entre la vaccination avec Vaxzevria et la survenue de thromboses en association avec une thrombocytopénie. Ne vous inquiétez pas, à l'heure actuelle, de tels effets indésirables sont très rares et aucun facteur de risque spécifique n'a pu être identifié.

Quoi qu'il en soit, restez attentive, et si des **troubles inhabituels persistent au-delà de 3 jours,** consultez rapidement un médecin.

« J'ai des antécédents d'allergie, est-ce que je peux quand même me faire vacciner avec un vaccin à ARN ? »

Pour l'instant, la vaccination est contre-indiquée aux personnes ayant eu des antécédents de réactions allergiques graves à l'un des composants du vaccin (notamment PEG ou polysorbate responsable de réactions allergiques croisées avec le PEG). Si vous n'êtes pas sûr, vous pouvez toujours demander un bilan allergologique d'imputabilité à votre médecin et il prendra la décision de vous vacciner ou pas en fonction des résultats obtenus. Quoi qu'il en soit, tous les patients sont mis sous une surveillance prolongée pendant minimum 15 minutes après chaque vaccination. Par ailleurs, en cas de réaction allergique vous serez dans une structure capable de vous prendre en charge immédiatement.

« Est-ce que le vaccin Pfizer est sûr ? »

L'Organisation Mondiale de Sécurité a accordé une autorisation d'utilisation après s'être assurée de l'innocuité du vaccin auprès des groupes d'experts tel que le comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins.

« Est ce qu'il faudra se faire vacciner tous les ans ? »

Pour l'instant, nous ne sommes pas en mesure de répondre à cette question.

Tout dépendra de combien de temps dure la protection post-vaccinale et de l'émergence de mutations capables d'échapper au contrôle de la réponse immunitaire.

« Est-ce-que vous êtes vaccinée ? et avec lequel ? »

La toute première fois, j'ai trouvé cette question trop intrusive et déplacée. Je n'avais pas envie d'y répondre. Je ne voulais ni influencer la personne en face de moi, ni rentrer dans un débat. Puis, au fur et à mesure, j'ai compris que la plupart des gens posaient la question à leur pharmacien simplement pour se rassurer. Quelque part si le professionnel de santé se fait vacciner c'est qu'il en a mesuré les risques et que les bénéfices en ressortent supérieurs. Alors, j'ai fini par répondre toujours la même chose « oui, je suis vaccinée. En effet, dans mon travail je côtoie énormément de personnes et je me dois de limiter la transmission du virus en me vaccinant. Mon choix de vaccin est tout à fait personnel. Par contre, si vous voulez que je vous explique les intérêts et les inconvénients des différents vaccins disponibles, je peux le faire avec plaisir. »

« Je suis cas contact, est-ce-que je peux quand-même me faire vacciner ? »

Non, il va falloir repousser la vaccination. Un test de dépistage est à réaliser afin de s'assurer qu'il n'y ait pas d'infection active. Si le résultat est négatif alors la vaccination pourra être envisagée.

« Je suis vaccinée, mais j'ai quand même attrapé la COVID-19. Ce vaccin ne sert à rien ! »

Non, il ne sert pas à rien. Le vaccin vous protège contre les formes graves de COVID-19 même s'il n'empêche pas l'infection.

« Puis-je faire mon vaccin de la grippe en même temps que celui de la COVID-19 ? »

En principe, tous les vaccins non vivants peuvent être réalisés en même temps ou avec n'importe quel intervalle de temps.

En l'absence de données, il avait été recommandé dans un premier temps de respecter un délai d'au moins deux semaines entre les deux vaccins.

Toutefois, la HAS est revenue sur cette recommandation, dans son avis du 23 septembre 2021, et confirme que la réalisation concomitante des vaccins contre la grippe et la COVID-19 est possible afin d'éviter tout délai dans l'administration de l'une ou l'autre de ces injections. Concrètement, les deux injections peuvent être pratiquées le même jour, mais sur deux sites de vaccination distincts (un vaccin dans chaque bras). La HAS précise également qu'il n'y a pas de délai à respecter entre les deux vaccinations si celles-ci ne peuvent pas être réalisées dans le même temps.

« Ne pensez-vous pas que les vaccins soient mis à disposition principalement pour des raisons financières ? »

Un exemple de question qui a généré beaucoup d'esclandres. Désormais, j'évite de prendre part à ce genre de débat qui dérive constamment sur de la politique.

VI. ENQUÊTE AUPRÈS DU PUBLIC SUR LE THÈME DE LA VACCINATION

A. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une enquête descriptive. L'enquête a été effectuée auprès des patients **réguliers et habitués** de la pharmacie où je travaille. Il s'agit d'une petite pharmacie située au centre-ville de la Londe-les-Maures en face d'une école primaire et d'un cabinet médical avec médecins, podologues et kinésithérapeutes. Lors des séances de vaccination avec le vaccin Vaxzevria, les patients ont été soumis à un questionnaire concernant la vaccination anti-COVID en officine. (Annexe 1)

B. POPULATION DE L'ÉTUDE

La population sélectionnée se compose d'un échantillon de patients qui ont accepté de répondre au questionnaire durant les séances de vaccination avec le vaccin Vaxzevria sur la période du 15 avril 2021 au 01 août 2021. Le questionnaire n'a pas été diffusé en ligne mais en face à face avec la personne concernée par la vaccination.

C. RÉALISATION DU QUESTIONNAIRE

Le questionnaire est inspiré de l'enquête pharmacovax. (88) Il a été travaillé avec le pharmacien assistant, qui réalise les séances de vaccination dans l'officine où l'enquête s'est déroulée. Le questionnaire est anonyme, le sexe et les comorbidités du patient sont demandés pour identifier la personne.

On avait établi une liste de réservation qui contenait 300 personnes concernant la vaccination avec le vaccin Vaxzevria, (seul vaccin disponible en officine à ce moment-là en mars 2021). Durant cette période, l'état permettait la commande de seulement dix doses de vaccin Vaxzevria par semaine et par officine. Cette faible quantité de doses disponible dans la pharmacie, au vu de la grande liste d'attente, a rendu les patients très inquiets et très impatients.

Puis, peu de temps après le début de la vaccination, le vaccin Vaxzevria a eu mauvaise réputation à cause des effets indésirables thromboemboliques dont il était susceptible de causer, ce qui a abouti à une vague d'annulation et de refus de vaccination avec ce vaccin.

J'ai décidé d'arrêter la diffusion du questionnaire au 01 août, tout simplement car la demande de vaccination avec le vaccin Vaxzevria s'est essoufflée.
Tous ces éléments entremêlés ont fait que l'on a seulement pu recueillir les réponses de 54 patients.
L'objectif du questionnaire était d'observer dans quelles mesures la vaccination à l'officine était importante durant cette période anxiogène. À cette époque, on recevait des cinquantaines d'appels et de visites par jour concernant la vaccination. Les patients semblaient vraiment démunis face à cette prise de décision, d'où cette idée de développer ce questionnaire.

Les questions ont ciblé différents thèmes que l'on peut séparer en plusieurs parties :

- La confiance en son pharmacien
- La source d'information sur les vaccins
- Le ressenti sur la vaccination à venir
- La sécurité du vaccin

Puis, lors du rappel de la vaccination, on a demandé aux patients s'ils pensaient avoir eu ou non des effets indésirables.

Le questionnaire comprend des questions fermées, à choix multiples ou à réponses simples. Un tableau de satisfaction avec des affirmations évaluées par le patient a été choisi afin d'analyser la qualité et la sécurité d'une séance de vaccination au sein de l'officine.

D. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Au total, 54 questionnaires ont été récoltés lors des séances de vaccination dans la pharmacie d'officine.

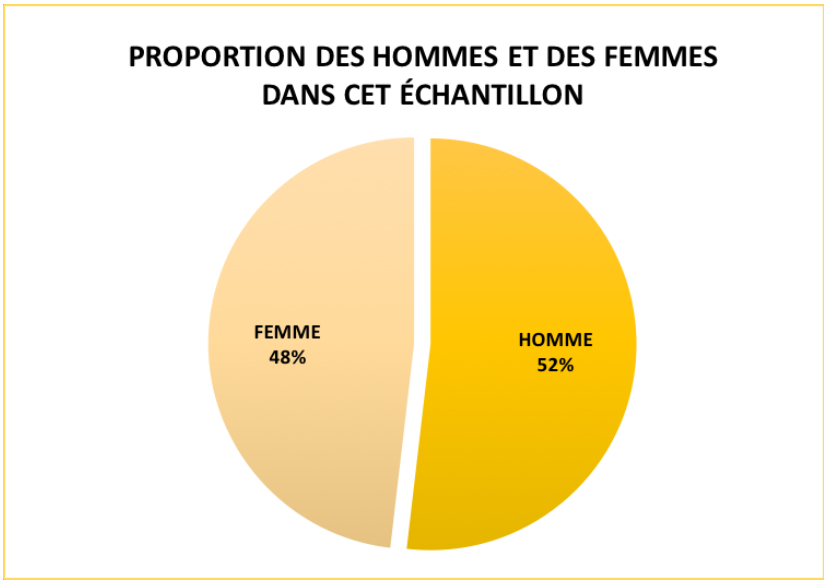


Tableau 7 : Proportion des hommes et des femmes de l'échantillon

L'échantillon est composé de 26 femmes pour 28 hommes, avec un ratio femme/ homme de 0,92.

1. Présentez-vous des comorbidités ?

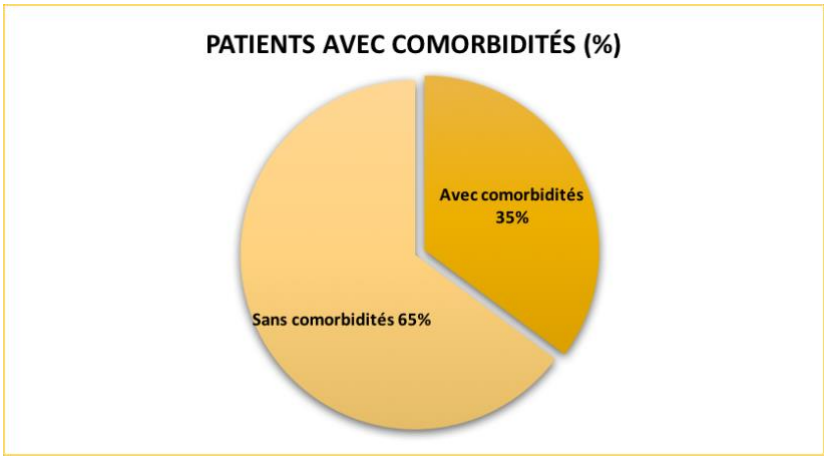


Tableau 8 : Réponse à la question : présentez-vous des comorbidités ?

Il faut savoir que toutes les personnes ayant répondu à ce questionnaire sont âgées de 55 ans minimum.

On a demandé aux patients s'ils présentaient ou non des comorbidités afin de situer dans quel état de santé se trouvait ce groupe de personnes. Les données de l'étude montrent qu'une majorité de personnes, soit 65 % de cet échantillon ne présentent aucune comorbidité. Il s'agit d'une population relativement saine. On aurait pu penser que la présence de comorbidités allait influencer les personnes à se faire vacciner rapidement et en priorité. On s'attendait donc à une majorité de personnes souffrantes de comorbidités mais c'est avec surprise que l'on constate que la plupart n'avait pas de comorbidités et ne faisaient pas partie de la population à haut risque de développer des formes graves de la COVID-19.

2. Quelles sont les comorbidités dont souffrent les patients ?

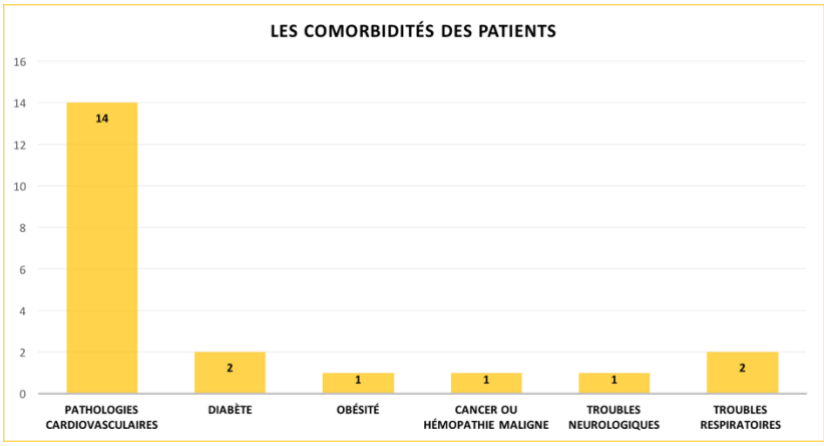


Tableau 9 : Types de comorbidités dont souffrent les patients

Parmi les 35 % de personnes avec des comorbidités, les pathologies recensées sont une majorité de pathologies cardiovasculaires (n=14). On peut citer le diabète (n=2), l'obésité (n=1), le cancer (n=1), les troubles neurologiques (n=1) et les troubles respiratoires (n=2).

3. Évaluation de la confiance en son pharmacien concernant la vaccination

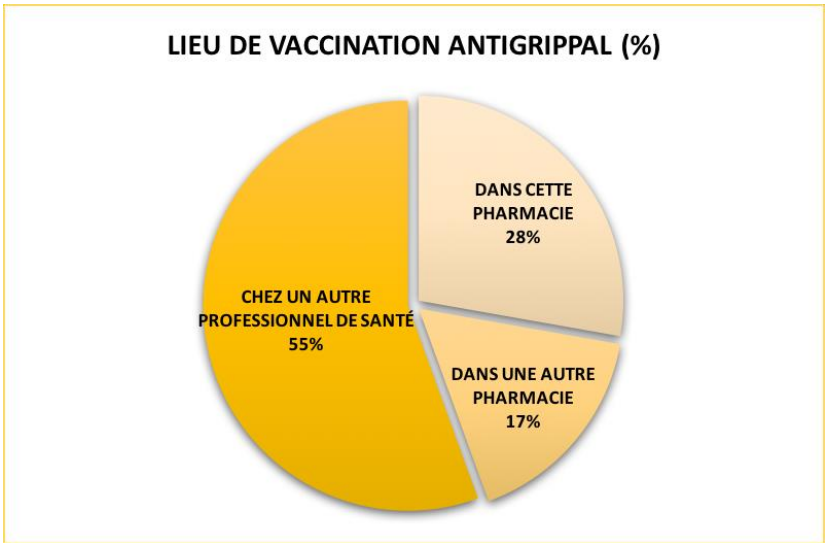


Tableau 10 : Réponse à la question : avez-vous bénéficié d'une vaccination antigrippale en officine ?

À la question avez-vous bénéficié d'une vaccination antigrippale en pharmacie d'officine, il apparaît que la majorité, 55 % des patients (n=30), n'a pas effectué de vaccination antigrippale en officine mais s'est dirigée vers un autre professionnel de santé.
Il s'agissait d'observer vers quel praticien se tourne habituellement un patient pour se faire vacciner, sachant que la vaccination fait partie des nouvelles missions du pharmacien.
Cette question permettait de situer la confiance en son pharmacien pour effectuer un acte de soins ne faisant pas partie de sa formation auparavant. Se rendre en pharmacie afin de se faire vacciner contre la grippe n'apparaît donc pas comme une évidence, une habitude ou encore un premier choix pour plus de la moitié des personnes de l'étude.

28 % des personnes de l'étude ont reçu la vaccination antigrippale au sein de cette pharmacie contre 17 % dans une autre pharmacie.
Sachant que les 54 personnes vaccinées sont des patients réguliers de cette pharmacie, cette précision avait pour but d'apprécier la confiance du patient en ce qui concerne la vaccination dans sa pharmacie habituelle.

4. Avant de vous rendre en pharmacie, avez-vous cherché à vous faire vacciner par un autre moyen ?

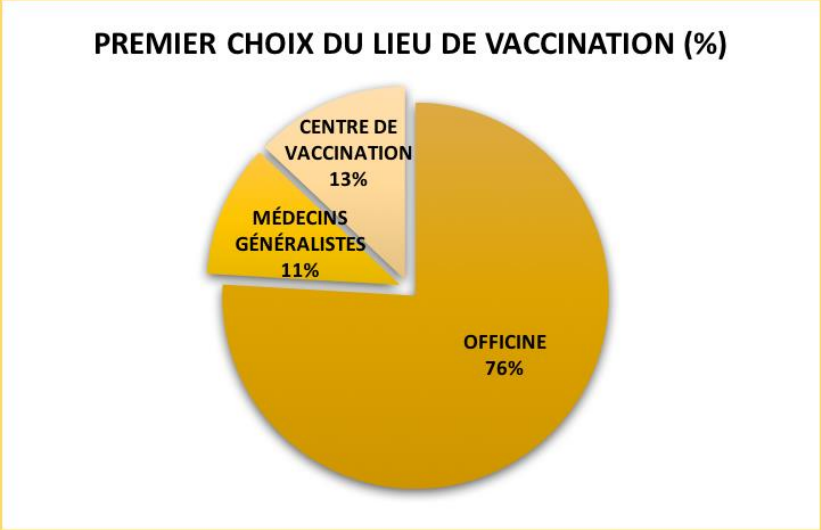


Tableau 11 : Réponse à la question : avant de vous rendre en pharmacie, avez-vous cherché à vous faire vacciner par un autre moyen ?

76 % des patients déclarent ne pas avoir cherché à se faire vacciner par un autre professionnel de santé avant de se rendre en officine.

Ces résultats dénotent de ceux obtenus dans la question du haut. Dans un contexte anxiogène, seulement 24 %, soit 13 personnes se sont tournées vers d'autres professionnels de santé avant de se rendre chez leur pharmacien. Une personne nous a déclaré avoir tenté de se faire vacciner par tous les moyens sans réel succès.

Ces résultats semblent encourageants quant à la confiance que placent les personnes en leur pharmacien pour accomplir leur récente mission de vaccination. Toutefois, restons prudents car ce faible échantillon n'est pas forcément représentatif de la population générale.

5. Quelles sont les sources d'informations utilisées par les patients ?

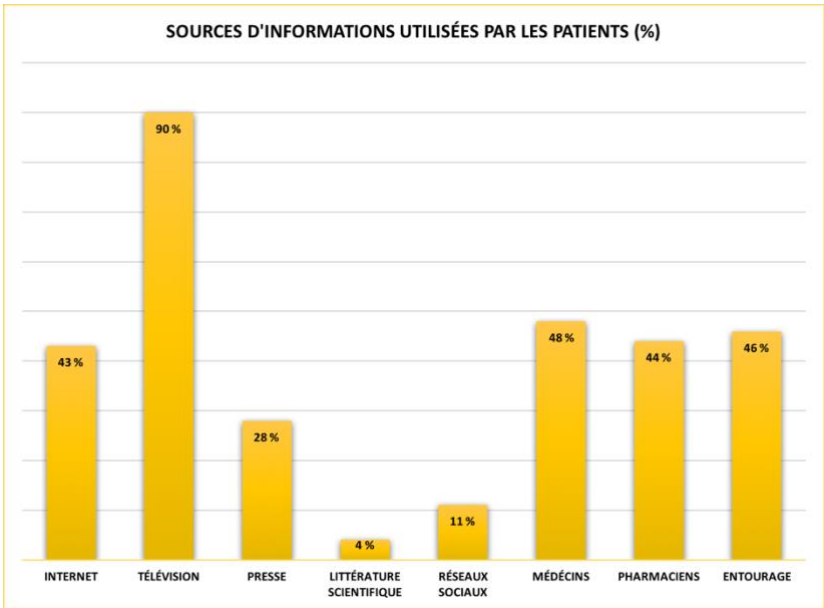


Tableau 12 : Réponse à la question : quelles sont les sources d'informations concernant la vaccination contre la COVID-19 ?

La réponse à cette question fut à réponses multiples pour toutes les personnes, c'est-à-dire qu'aucune des personnes de l'étude ne se cantonne qu'à une seule source d'informations. Elles ne se laissent donc pas influencer par un seul domaine mais tendent à chercher des réponses grâce à plusieurs références.

La **télévision** est la source privilégiée d'informations pour cet échantillon de personnes, avec 90 % des personnes qui utilisent cette source pour se documenter.
Les médecins et les pharmaciens occupent sensiblement la même place que l'entourage et internet. On peut dire que les patients accordent autant de crédit aux informations fournies par internet et l'entourage que celles fournies par les professionnels de santé.
28 % des personnes utilisent la presse et 11 % les réseaux sociaux.

En ce qui concerne la littérature scientifique, malheureusement seulement 4 %, soit deux personnes de l'étude ont déclaré avoir utilisé cette source d'informations. La littérature scientifique est la source d'information la plus fiable, car c'est elle qui détient le savoir basé sur des faits scientifiques. Pourtant, elle est complètement ignorée et négligée par les patients.

Il est clair que dans ce groupe « les référents du domaine de santé » que sont la littérature scientifique et les professionnels de santé formés ne sont pas les sources d'informations préférentielles. Même s'ils prennent le temps de s'informer par d'autres moyens, les patients restent largement influencés par les médias. De ce fait, la télévision est le meilleur moyen pour aviser la population.

6. Quel vaccin aurait eu votre préférence si vous aviez eu le choix ?

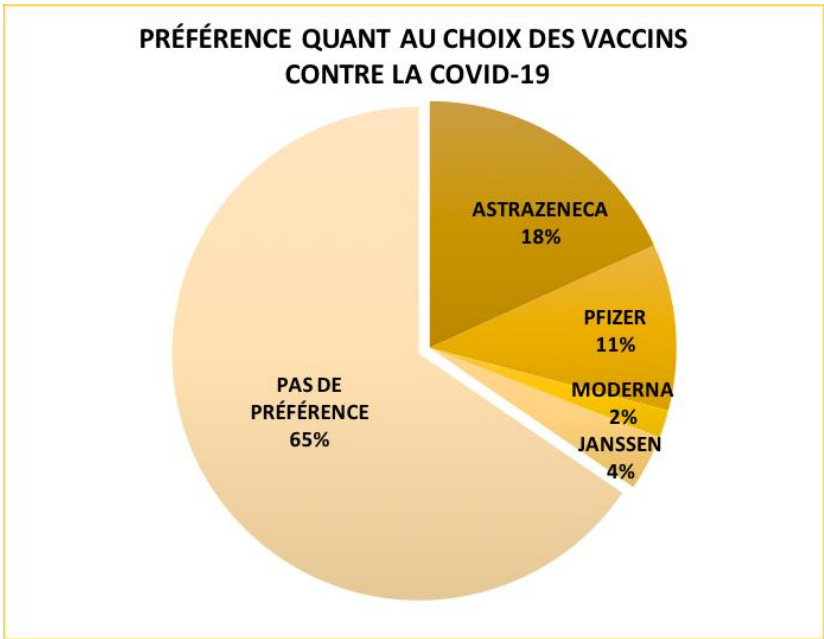


Tableau 13 : Réponse à la question : quel vaccin aurait votre préférence ?

Sachant que les séances de vaccination concernaient uniquement le vaccin d'astraZeneca, car c'était le seul disponible à cette période, on voulait savoir quelle aurait été leur préférence s'ils avaient eu les quatre vaccins sous les yeux. 65 % des personnes de ce groupe déclarent ne pas avoir de préférences pour tel ou tel vaccin. Seulement 18 % des personnes vaccinées par le vaccin d'astraZeneca auraient quand même choisi celui-là si les quatre vaccins avaient été disponibles. Après avoir échangé avec eux, la plupart ont avoué qui leur importait peu de recevoir un vaccin en particulier tant qu'ils avaient une dose pour être protégés.
Les deux personnes ayant une préférence pour le vaccin du laboratoire Janssen, ont précisé que c'était uniquement parce qu'il ne nécessitait qu'une seule injection.

7. Pour quelles raisons vous faites-vous vacciner ?

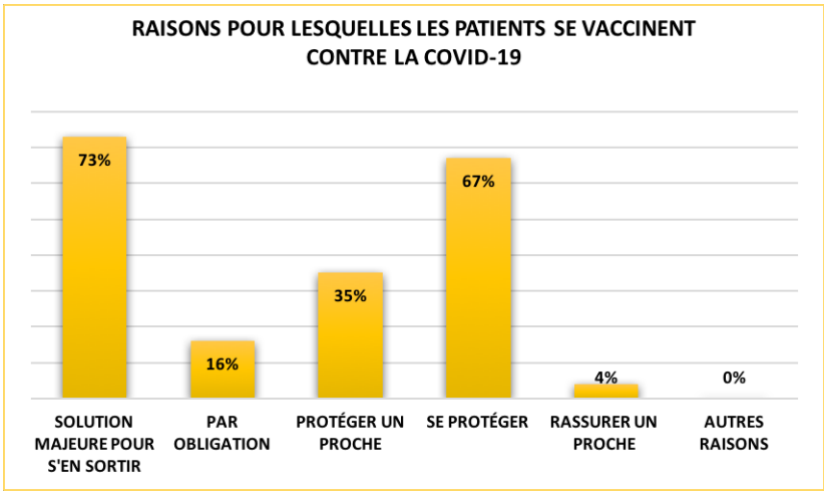


Tableau 14 : Réponse à la question : raisons pour lesquelles les patients se vaccinent contre la COVID-19

Les réponses des patients ont été à choix multiples. Parmi les motivations des personnes à se faire vacciner, 73 % estiment que c'est « une solution majeure pour s'en sortir ». « Se protéger » est le deuxième motif sélectionné par 67 % des répondants. « Protéger un proche » arrive en troisième position, avec 35 % de répondants qui ont choisi cette raison. 16 % des personnes du groupe, soit 9 personnes ont été obligées de se faire vacciner pour des raisons professionnelles ou parce qu'ils voulaient voyager. 4 % choisissent de se faire vacciner pour rassurer un proche. On constate, d'après ces résultats et sur cet échantillon, qu'il s'agit d'un effort collectif qui tend à faire sortir le pays de la crise sanitaire.

8. Quel est votre ressenti sur l'acte de vaccination à venir ?

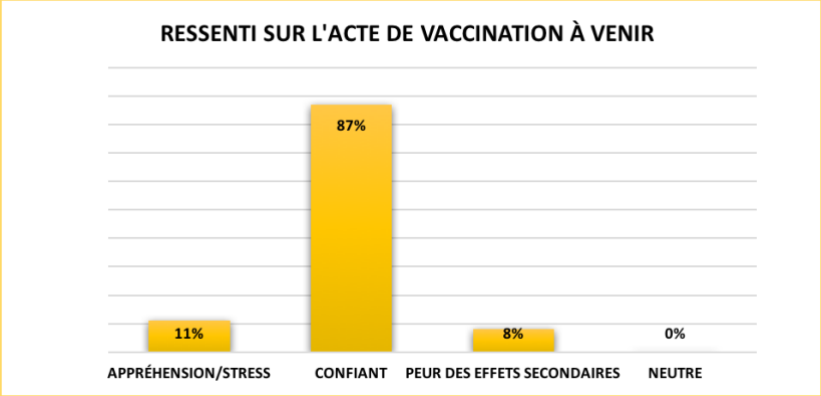


Tableau 15 : Réponse à la question : quel est votre ressenti sur l'acte de vaccination à venir ?

87 % des personnes, soit 47 personnes ont indiqué être confiantes par rapport à l'acte de vaccination à venir.
11 % ont vécu l'attente en ressentant du stress et de l'appréhension. En discutant avec eux, les raisons du stress étaient imputables à l'acte de vaccination en lui-même, c'est-à-dire la peur de l'aiguille.
8 % étaient gênées par la possibilité de développer des effets secondaires.

Ces résultats sont rassurants quant à la prise en charge de la vaccination par un pharmacien d'officine. Une grande majorité se sent totalement en confiance avec son pharmacien.

9. Tableau de satisfaction

	Non, pas du tout d'accord	Non, plutôt pas d'accord	Oui, plutôt d'accord	Oui, tout à fait d'accord
Se faire vacciner en pharmacie rend la vaccination anti-COVID plus accessible	**0 %**	**0 %**	**11 %**	**89 %**
Confiance en mon pharmacien pour cette vaccination	**0 %**	**0 %**	**6 %**	**94 %**
Prise de rendez-vous simple	**0 %**	**0 %**	**9 %**	**91 %**
Le temps passé aujourd'hui pour me faire vacciner était acceptable	**0 %**	**0 %**	**4 %**	**96 %**
Les locaux de la pharmacie étaient adaptés pour ma vaccination	**0 %**	**0 %**	**28 %**	**72 %**
Le pharmacien m'a donné suffisamment d'informations sur cette vaccination	**0 %**	**0 %**	**7 %**	**93 %**
Le pharmacien m'a donné suffisamment d'informations sur les effets secondaires	**0 %**	**0 %**	**7 %**	**93 %**
Recommanderiez-vous cette vaccination à l'officine à vos proches	**0 %**	**0 %**	**6 %**	**94 %**
Etes-vous satisfait de cette vaccination	**0 %**	**0 %**	**0 %**	**100 %**

Tableau 16 : Tableau de satisfaction sur la vaccination à l'officine

À l'affirmation « se faire vacciner en pharmacie rend la vaccination anti-COVID plus accessible », 11 % ont été plutôt d'accord et 89 % qui ont été tout à fait d'accord. Personne n'a répondu négativement à cette affirmation, ce qui rend compte de la disponibilité et de l'accessibilité du pharmacien d'officine.

« Confiance en mon pharmacien pour cette vaccination », la totalité des répondants étaient d'accord avec cette affirmation. Pour être plus précis, 6 % étaient plutôt d'accord et 94 % étaient tout à fait d'accord. Une nouvelle fois, on retrouve une confiance pratiquement totale en son pharmacien.

« Prise de rendez-vous a été simple », 9 % des patients sont plutôt d'accord et 91 % sont tout à fait d'accord avec cette affirmation.
« Le temps passé aujourd'hui pour me faire vacciner était acceptable », 4 % des personnes sont plutôt d'accord et 96 % sont tout à fait d'accord.
La prise en charge du patient semble être efficace sans le souci d'une attente trop importante.

« Les locaux de la pharmacie étaient adaptés pour ma vaccination », 28 % sont plutôt d'accord et 72 % sont tout à fait d'accord. Le point négatif remarqué par les patients était que le local se situait à l'extérieur de la pharmacie et que la pièce était trop étroite.

« Le pharmacien m'a donné suffisamment d'informations sur cette vaccination », « le pharmacien m'a donné suffisamment d'informations sur les effets indésirables », 7 % des patients sont plutôt d'accord et 93 % sont tout à fait d'accord avec ces deux affirmations.
Les patients reconnaissent que le pharmacien leur a apporté les informations nécessaires quant à la vaccination et les effets indésirables potentiels. Ils se sont fait injecter le vaccin en toutes connaissances de causes sans souci d'incompréhension.

« Recommanderiez-vous cette vaccination à l'officine à vos proches », 6 % sont plutôt d'accord et 94 % sont tout à fait d'accord.
« Etes-vous satisfait de cette vaccination », la totalité 100 % des patients est tout à fait d'accord avec cette question.
Les patients sont prêts à recommander la vaccination à l'officine à un proche et sont pleinement satisfaits de leur vaccination. On peut dire qu'ils estiment que la vaccination en officine est un réel succès et que tout se passe sans la moindre embuche.

L'ensemble des réponses au questionnaire de satisfaction nous permettent de conclure de **la pertinence** du pharmacien à vacciner la population d'après cet échantillon.

10. Pensez-vous avoir eu des effets secondaires ?

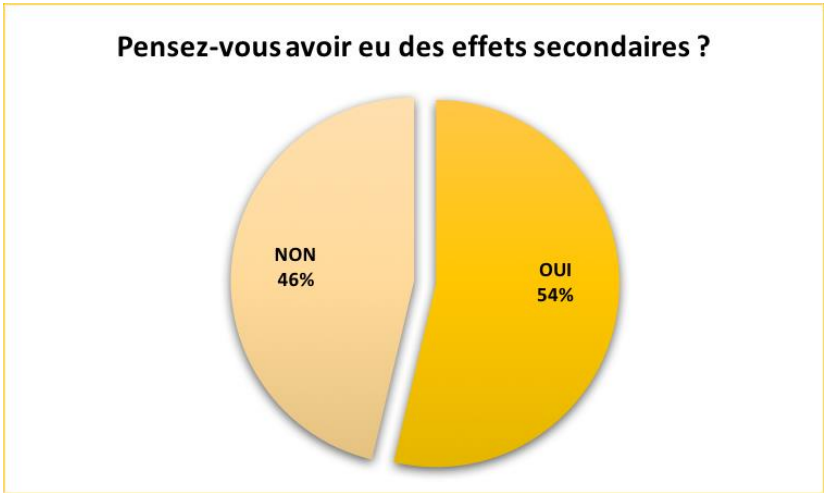


Tableau 17 : Réponse à la question : pensez-vous avoir eu des effets secondaires ?

Lors de la deuxième séance de vaccination, nous avons demandé aux patients s'ils pensaient avoir ressenti des effets secondaires. Plus de la moitié des personnes du groupe, soit 29 personnes au total ont répondu positivement à cette question. 46 % des personnes n'ont pas ressenti d'effets indésirables contre 54 % qui ont développé des effets indésirables.

11. Quels sont les effets indésirables ressentis ?

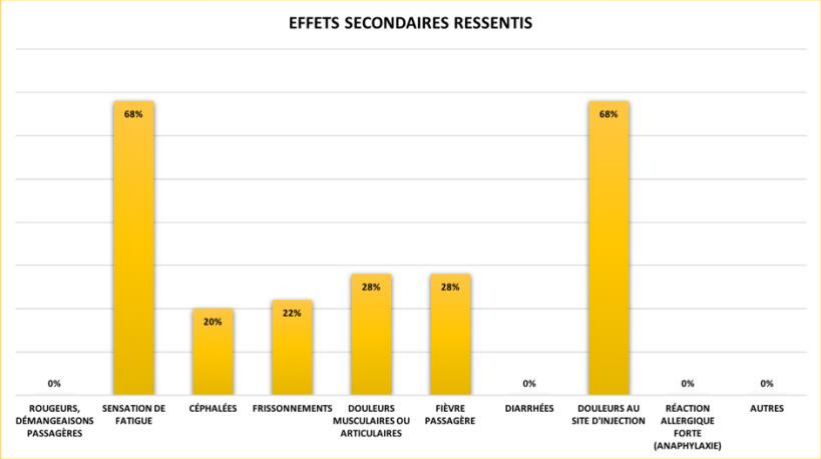


Tableau 18 : Réponse à la question : quels ont été les effets indésirables ressentis ?

Les réponses ont été multiples :

- 68 % ont eu une sensation de fatigue
- 68 % ont eu une douleur au site d'injection
- 28 % ont eu des douleurs articulaires ou musculaires
- 28 % ont eu de la fièvre passagère
- 22 % ont eu des frissonnements
- 20 % des céphalées

VII. CONCLUSION

En conclusion, cette pandémie de COVID-19 a marqué les esprits par son caractère inédit qui a touché tous les domaines (politique, économique, scientifique, sanitaire ou encore éducatif). La rapidité de transmission et la sévérité du virus ont engendré la mort de millions de personnes à travers le monde. La campagne de vaccination contre la COVID-19 a été lancée dans un contexte d'insécurité et d'anxiété majeures planant sur le monde entier. Pourtant, elle fut partiellement bien accueillie avec à l'heure actuelle plus de six milliards de doses administrées dans le monde en moins d'un an, ce qui représente une vaccination complète de la population de l'ordre de 37 %. On a vu que les personnes vaccinées étaient motivées principalement par des raisons altruistes comme protéger son entourage, sa patientèle ou se sortir de cette pandémie. Les personnes qui n'ont pas voulu se faire vacciner ont principalement été freinées par un manque de confiance quant à la rapidité des essais cliniques, la peur de développer des effets secondaires à cause des nouvelles technologies de fabrication ou la dangerosité du vaccin. Cette perte de confiance est imputable aux nombreux scandales qui ont émaillé l'histoire de la vaccination. Même si le chemin est long pour retrouver la confiance des français en la vaccination, on sait qu'elle a déjà fait ses preuves dans le passé, et qu'elle continue de progresser chaque jour. D'ailleurs, les nouveaux procédés de vaccination et les plateformes vaccinales ont été d'une grande aide et ont rencontré un réel succès dans cette campagne de vaccination.

Confrontés quotidiennement à diverses polémiques autour de ce sujet sensible qu'est la vaccination contre la COVID-19, les pharmaciens d'officine se sont vu attribuer un rôle majeur dans cette campagne. C'est pourquoi il est primordial de véhiculer une information claire capable de rassurer quant à l'intérêt, l'efficacité et l'innocuité de la vaccination. La délivrance d'une information correcte et appropriée repose sur une formation permanente, une mise à jour quotidienne des nouvelles recommandations et de l'avancée des essais cliniques. Je tiens à rajouter que l'empathie et la bienveillance sont de réelles valeurs qui, à mon sens, ne devraient jamais être ignorées ou oubliées quand on exerce le métier de pharmacien, et de surcroit dans de telles circonstances.

La répartition géographique, la grande accessibilité et la capacité d'adaptation du pharmacien d'officine lui confèrent un rôle fondamental dans le système de soins français y compris dans la vaccination. Cette crise sanitaire a prouvé que ses fonctions ne cessent de s'étoffer avec le temps s'inscrivant dans un processus d'amélioration continue.

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE VACCINATION

Sexe :

1. **Présentez-vous des comorbidités ?**

- ☐ Non
- ☐ Pathologies cardio-vasculaires (hypertension artérielle compliquée ; *notamment complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales,* antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque).
- ☐ Diabète de types 1 et 2
- ☐ Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale, BPCO, insuffisance respiratoire, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose.
- ☐ Insuffisance rénale chronique
- ☐ Obésité avec indice de masse corporelle ≥30
- ☐ Cancer ou hémopathie maligne
- ☐ Maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose
- ☐ Immunodépression congénitale ou acquise
- ☐ Syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie
- ☐ Pathologies neurologiques : maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive
- ☐ Troubles psychiatriques
- ☐ Démence

2. **Avez-vous bénéficié d'une vaccination antigrippale en pharmacie ?**

- ☐ Oui, dans cette pharmacie
- ☐ Oui, dans une autre pharmacie
- ☐ Non, par un autre professionnel de santé

3. **Avant de vous rendre en pharmacie avez-vous essayé de vous faire vacciner par un autre moyen ?**

- ☐ Oui, dans un centre de vaccination
- ☐ Oui, chez un médecin généraliste
- ☐ Non, j'ai attendu

4. Quelles sont vos sources d'informations concernant la vaccination contre la COVID-19 ?

- ☐ Internet
- ☐ Télévision
- ☐ Presse
- ☐ Littérature scientifique
- ☐ Réseaux sociaux
- ☐ Médecins
- ☐ Pharmaciens
- ☐ Autres professionnels de santé
- ☐ Entourage, bouche à oreilles

5. Si vous aviez eu le choix, quel vaccin aurait eu votre préférence ?

- ☐ AstraZeneca
- ☐ Pfizer
- ☐ Moderna
- ☐ Johnson&johnson

6. Pour quelles raisons vous faites-vous vacciner ?

- ☐ Une solution majeure pour sortir de la crise sanitaire
- ☐ Par obligation (voyage, raisons professionnelles)
- ☐ Protéger un proche
- ☐ Me protéger
- ☐ Rassurer un proche (conjoints, parents…)
- ☐ Autres, précisez

7. Quel est votre ressenti sur l'acte de vaccination à venir ?

- ☐ Appréhension/stress
- ☐ Confiant
- ☐ Peur des effets secondaires
- ☐ Neutre

8. Questionnaire de satisfaction

Inspiration de l'enquête pharmacovax
Dans quelles mesures êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ?

	Non, pas du tout d'accord	Non, plutôt pas d'accord	Oui, plutôt d'accord	Oui, tout à fait d'accord
Se faire vacciner en pharmacie rend la vaccination anti-COVID plus accessible	☐	☐	☐	☐
Confiance en mon pharmacien pour cette vaccination	☐	☐	☐	☐
Prise de rendez-vous simple	☐	☐	☐	☐
Le temps passé aujourd'hui pour me faire vacciner était acceptable	☐	☐	☐	☐
Les locaux de la pharmacie étaient adaptés pour ma vaccination	☐	☐	☐	☐
Le pharmacien m'a donné suffisamment d'informations sur cette vaccination	☐	☐	☐	☐
Le pharmacien m'a donné suffisamment d'informations sur les effets secondaires	☐	☐	☐	☐
Recommanderiez-vous cette vaccination à l'officine à vos proches	☐	☐	☐	☐
Etes-vous satisfait de cette vaccination	☐	☐	☐	☐

Lors du rappel de la deuxième dose 12 semaines après, nous avons interrogé les patients sur la survenue des effets secondaires de la primovaccination.

1. Pensez-vous avoir développés des effets secondaires ?

☐ Oui
☐ Non

2. Si oui, le(s)quel(s) ?

☐ Rougeurs, démangeaisons passagères
☐ Sensation de fatigue
☐ Céphalées
☐ Frissonnements
☐ Douleurs musculaires ou articulaires
☐ Fièvre passagère
☐ Diarrhées
☐ Douleurs au site d'injection
☐ Réaction allergique forte (anaphylaxie)
☐ Autres, précisez

SOURCES

1. « Vaccins et vaccination ». https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance.
2. Moser, Muriel [2020], La vaccination. Fondements biologiques et enjeux sociétaux, Bruxelles, Éditions de l'Université de Bruxelles.
3. « Principes immunologiques de la vaccination ». Consulté le 12 septembre 2021. https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination.
4. Haute Autorité de Santé. « Commission technique des vaccinations ». Consulté le 30 septembre 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2755844/fr/commission-technique-des-vaccinations.
5. Rodrigues, Charlene M. C., et Stanley A. Plotkin. « Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives ». *Frontiers in Microbiology* 11 (2020): 1526. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01526.
6. VIDAL. « Les vaccins sont essentiels pour le contrôle des maladies infectieuses. Alors pourquoi tant de remous ? » Consulté le 4 octobre 2021. https://www.vidal.fr/actualites/27974-les-vaccins-sont-essentiels-pour-le-controle-des-maladies-infectieuses-alors-pourquoi-tant-de-remous.html.
7. « Commémoration de l'éradication de la variole – un héritage chargé d'espoir pour la COVID-19 et d'autres maladies ». Consulté le 4 octobre 2021. https://www.who.int/fr/news/item/08-05-2020-commemorating-smallpox-eradication-a-legacy-of-hope-for-covid-19-and-other-diseases.
8. Yang, David Yi, et Keyna Bracken. « Mise à jour sur le nouveau vaccin 9-valent pour la prévention du virus du papillome humain ». *Canadian Family Physician* 62, nº 5 (mai 2016): e236-40.
9. « Dix ennemis que l'OMS devra affronter cette année ». Consulté le 25 septembre 2021. https://www.who.int/fr/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019.
10. « Histoire d'une polémique : vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques ». Consulté le 25 septembre 2021. https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Sclerose-en-plaques.
11. Mouchet, Julie, Francesco Salvo, Emanuel Raschi, Elisabetta Poluzzi, Ippazio Cosimo Antonazzo, Fabrizio De Ponti, et Bernard Bégaud. « Hepatitis B Vaccination and the Putative Risk of Central Demyelinating Diseases – A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Vaccine* 36, nº 12 (14 mars 2018): 1548-55. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.036
12. Wakefield, A. J., S. H. Murch, A. Anthony, J. Linnell, D. M. Casson, M. Malik, M. Berelowitz, et al. « RETRACTED: Ileal-Lymphoid-Nodular Hyperplasia, Non-Specific Colitis, and Pervasive Developmental Disorder in Children ». *The Lancet* 351, nº 9103 (28 février 1998): 637-41. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11096-0.
13. « Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study: Annals of Internal Medicine: Vol 170, No 8 ». Consulté le 25 septembre 2021. https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-2101.
14. « Histoire d'une polémique : vaccin ROR et autisme ». Consulté le 25 septembre 2021. https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme.
15. Eggertson, Laura. « Lancet Retracts 12-Year-Old Article Linking Autism to MMR Vaccines ». *CMAJ* 182, nº 4 (9 mars 2010): E199-200. https://doi.org/10.1503/cmaj.109-3179.
16. « Myofasciite à macrophages ». Consulté le 25 septembre 2021. https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Myofasciite-a-macrophages.
17. « Aluminium dans les vaccins ». Consulté le 25 septembre 2021. https://www.infovac.ch/fr/faq/l-aluminium-dans-les-vaccins.
18. « Aluminium et vaccins », s. d., 63. Haut conseil de la santé publique, le 11 juillet 2013

19. « Le point sur l'aluminium et les vaccins ». https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/LEEM_Le%20point%20sur%20laluminium%20et%20les%20vaccins.pdf
20. Principi, Nicola, et Susanna Esposito. « Aluminum in Vaccines: Does It Create a Safety Problem? » *Vaccine* 36, nº 39 (18 septembre 2018): 5825-31. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.036.
21. « CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 ». Consulté le 8 octobre 2021. https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquête-pour-suivre-l'évolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19.
22. « The French public's attitudes to a future COVID-19 vaccine: The politicization of a public health issue ». Consulté le 26 septembre 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537647/.
23. Shekhar, Rahul, Abu Baker Sheikh, Shubhra Upadhyay, Mriganka Singh, Saket Kottewar, Hamza Mir, Eileen Barrett, et Suman Pal. « COVID-19 Vaccine Acceptance among Health Care Workers in the United States ». *Vaccines* 9, nº 2 (février 2021): 119. https://doi.org/10.3390/vaccines9020119.
24. Solís Arce, Julio S., Shana S. Warren, Niccolò F. Meriggi, Alexandra Scacco, Nina McMurry, Maarten Voors, Georgiy Syunyaev, et al. « COVID-19 Vaccine Acceptance and Hesitancy in Low- and Middle-Income Countries ». *Nature Medicine* 27, nº 8 (août 2021): 1385-94. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01454-y.
25. Chirumbolo, Salvatore. « Vaccination hesitancy and the "myth" on mRNA-based vaccines in Italy in the COVID-19 era: Does urgency meet major safety criteria? » *Journal of Medical Virology*, 25 mars 2021, 10.1002/jmv.26922. https://doi.org/10.1002/jmv.26922.
26. The BMJ. « Peter Doshi: Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—we need more details and the raw data », 4 janvier 2021. https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/.
27. « Non, le variant covid-22» n'existe pas [Fact-checking] - France - Le Télégramme ». Consulté le 12 octobre 2021. https://www.letelegramme.fr/france/bientot-un-variant-covid-22-itineraire-d-une-fausse-information-sur-les-reseaux-sociaux-24-08-2021-12812516.php.
28. « Coronavirus (COVID-19) », https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19.
29. Chossegros, Philippe. « L'épidémie de COVID-19 : une autre histoire pourrait être racontée ». *La Presse Médicale Formation* 1, nº 5 (novembre 2020): 447-50. https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.09.012.
30. Valenti, Luca, Annalisa Bergna, Serena Pelusi, Federica Facciotti, Alessia Lai, Maciej Tarkowski, Angela Lombardi, et al. « SARS-CoV-2 seroprevalence trends in healthy blood donors during the COVID-19 outbreak in Milan ». *Blood Transfusion* 19, nº 3 (mai 2021): 181-89. https://doi.org/10.2450/2021.0324-20.
31. « Coronavirus : militaire, agent secret ou hôtesse de l'air ? La France sur la piste de son « patient zéro » ». *Le Monde.fr*, 8 avril 2020. https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/04/08/coronavirus-la-france-sur-la-piste-de-son-patient-zero_6036012_3224.html.
32. « SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses | Nature Reviews Microbiology ». https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.81.
33. Zhu, Xiaojie, Qi Liu, Lanying Du, Lu Lu, et Shibo Jiang. « Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines ». *Journal of Thoracic Disease* 5, nº Suppl 2 (août 2013): S142-48. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.06.
34. Plaçais, L., et Q. Richier. « COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie ». *La*

Revue De Medecine Interne 41, nº 5 (mai 2020): 308-18. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004.
35. « Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) | Institut Pasteur ». https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus.
36. VIDAL. « Les traitements en cours d'évaluation contre la COVID-19 ». https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/traitements.html.
37. « VIDAL. « Coronavirus COVID-19 - symptômes, causes, traitements et prévention ». Consulté le 9 septembre 2021. https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html. - Recherche Google ». Consulté le 5 octobre 2021. https://www.google.com/search?q=VIDAL.+%C2%AB+Coronavirus+COVID-19+-+sympt%C3%B4mes%2C+causes%2C+traitements+et+pr%C3%A9vention+%C2%BB.+Consult%C3%A9+le+9+septembre+2021.+https%3A%2F%2Fwww.vidal.fr%2Fmaladies%2Fvoies-respiratoires%2Fcoronavirus-covid-19.html.&oq=VIDAL.+%C2%AB%C2%A0Coronavirus+COVID-19+-+sympt%C3%B4mes%2C+causes%2C+traitements+et+pr%C3%A9vention%C2%A0%C2%BB.+Consult%C3%A9+le+9+septembre+2021.+https%3A%2F%2Fwww.vidal.fr%2Fmaladies%2Fvoies-respiratoires%2Fcoronavirus-covid-19.html.&aqs=chrome..69i57j69i64.454j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8.
38. Santé publique France et SNR des virus des infections respiratoires « Analyse de risques des variants du 22.09.2021 ». https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2
39. Soh, Sandrine M., Yeongjun Kim, Chanwoo Kim, Ui Soon Jang, et Hye-Ra Lee. « The rapid adaptation of SARS-CoV-2–rise of the variants: transmission and resistance ». *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)* 59, nº 9 (2021): 807-18. https://doi.org/10.1007/s12275-021-1348-5.
40. Ong, Sean Wei Xiang, Calvin J. Chiew, Li Wei Ang, Tze-Minn Mak, Lin Cui, Matthias Paul H. S. Toh, Yi Ding Lim, et al. « Clinical and Virological Features of SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta) ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 23 août 2021, ciab721. https://doi.org/10.1093/cid/ciab721.
41. Twohig, Katherine A, Tommy Nyberg, Asad Zaidi, Simon Thelwall, Mary A Sinnathamby, Shirin Aliabadi, Shaun R Seaman, et al. « Hospital Admission and Emergency Care Attendance Risk for SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) Compared with Alpha (B.1.1.7) Variants of Concern: A Cohort Study ». *The Lancet Infectious Diseases*, août 2021, S1473309921004758. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
42. Haute autorité de santé, Avis campagne de vaccination du 23.08.2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/avis_n2021.0061.ac.seesp_du_23_aout_2021_du_college_de_la_has_sur_la_campagne_de_rappel_vaccinal_contre_la_covid_19.pdf
43. Sette Alessandro, et Shane Crotty. « Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 ». *Cell* 184, nº 4 (18 février 2021) : 861-80. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007.
44. Piccoli, Luca, Young-Jun Park, M. Alejandra Tortorici, Nadine Czudnochowski, Alexandra C. Walls, Martina Beltramello, Chiara Silacci-Fregni, et al. « Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology ». *Cell* 183, nº 4 (12 novembre 2020): 1024-1042.e21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.037.
45. Dan, Jennifer M., Jose Mateus, Yu Kato, Kathryn M. Hastie, Esther Dawen Yu, Caterina E. Faliti, Alba Grifoni, et al. « Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8

months after infection ». *Science (New York, N.y.)*, 6 janvier 2021, eabf4063. https://doi.org/10.1126/science.abf4063.
46. Blin, Aurore. « La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré ». *Actualités Pharmaceutiques* 60, nº 606 (1 mai 2021):45-48.
47. « Dossier thématique - COVID-19 - Contrôles de la qualité des vaccins - ANSM ». https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-controles-de-la-qualite-des-vaccins.
48. Jiang, Shibo, Christopher Hillyer, et Lanying Du. « Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses ». *Trends in Immunology* 41, nº 5 (mai 2020): 355-59. https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007.
49. Padron-Regalado, Eriko. « Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains ». *Infectious Diseases and Therapy*, 23 avril 2020, 1-20. https://doi.org/10.1007/s40121-020-00300-x.
50. Halimi, Serge. « Insuline et vaccins à ARN messager : deux découvertes majeures à 100 ans de distance. Une disponibilité pour tous les pays ? » *Médecine Des Maladies Métaboliques* 15, nº 3 (mai 2021): 239-41. https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.02.010.
51. Karikó, Katalin, Michael Buckstein, Houping Ni, et Drew Weissman. « Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA ». *Immunity* 23, nº 2 (août 2005): 165-75. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008.
52. Padron-Regalado, Eriko. « Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains ». *Infectious Diseases and Therapy*, 23 avril 2020, 1-20. https://doi.org/10.1007/s40121-020-00300-x.
53. Lelièvre, Jean-Daniel. « Les vaccins de demain ». *Revue Francophone Des Laboratoires* 2019, nº 512 (mai 2019): 52-63. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(19)30258-8.
54. « Sanofi a bénéficié d'une aide du gouvernement américain de 2,1 milliards de dollars pour le développement de son vaccin contre le coronavirus – France-Science ». Consulté le 14 septembre 2021. https://france-science.com/sanofi-a-beneficie-dune-aide-du-gouvernement-americain-de-21-milliards-de-dollars-pour-le-developpement-de-son-vaccin-contre-le-coronavirus/.
55. « COVAX : collaboration en vue d'un accès mondial et équitable aux vaccins contre la COVID-19 ». https://www.who.int/fr/initiatives/act-accelerator/covax.
56. « Working Hard or Hardly Working? Regulatory Bottlenecks in Developing a COVID-19 Vaccine. - Abstract - Europe PMC ». https://europepmc.org/article/MED/32600777.
57. « Dossier thématique - COVID-19 - Contrôles de la qualité des vac - ANSM ». Consulté le 9 septembre 2021. https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-controles-de-la-qualite-des-vaccins.
58. « Vaccination COVID-19 - Repères pour votre pratique ». Consulté le 5 octobre 2021. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/depliant-flyer/vaccination-covid-19-reperes-pour-votre-pratique.
59. « Les vaccins en développement ». https://www.industriepharma.fr/coronavirus-tout-comprendre-sur-les-differents-vaccins-en-developpement,109871
60. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». Consulté le 17 octobre 2021. http://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=vaccine&search-by-name=covid&search-by-disease=&commit=Chercher&search-by-age=&age_unit=ans.
61. « SPIKEVAX dispers inj - VIDAL ». Consulté le 5 octobre 2021. https://www.vidal.fr/medicaments/spikevax-dispers-inj-227426.html.

62. VIDAL. « Vaccin Pfizer/BioNTech contre la COVID19 : enfin des données à analyser ! » https://www.vidal.fr/actualites/26337-vaccin-pfizer-biontech-contre-la-covid-19-enfin-des-donnees-a-analyser.html.
63. VIDAL. « VAXZEVRIA susp inj ». https://www.vidal.fr/medicaments/vaxzevria-susp-inj-224260.html.
64. « COVID-19 VACCINE JANSSEN susp inj - VIDAL ». Consulté le 5 octobre 2021. https://www.vidal.fr/medicaments/covid-19-vaccine-janssen-susp-inj-223462.html.
65. Collier, Ai-ris Y., Jingyou Yu, Katherine McMahan, Jinyan Liu, Abishek Chandrashekar, Jenny S. Maron, Caroline Atyeo, et al. « Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines ». *New England Journal of Medicine* 0, nº 0 (15 octobre 2021): null. https://doi.org/10.1056/NEJMc2115596.
66. Voysey, Merryn, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A. Madhi, Lily Y. Weckx, Pedro M. Folegatti, Parvinder K. Aley, Brian Angus, et al. « Single-Dose Administration and the Influence of the Timing of the Booster Dose on Immunogenicity and Efficacy of ChAdOx1 NCoV-19 (AZD1222) Vaccine: A Pooled Analysis of Four Randomised Trials ». *The Lancet* 397, nº 10277 (6 mars 2021): 881-91. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3.
67. Polack, Fernando P., Stephen J. Thomas, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, John L. Perez, et al. « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine ». *New England Journal of Medicine* 383, nº 27 (31 décembre 2020): 2603-15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577.
68. Baden, Lindsey R., Hana M. El Sahly, Brandon Essink, Karen Kotloff, Sharon Frey, Rick Novak, David Diemert, et al. « Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine ». *New England Journal of Medicine* 384, nº 5 (4 février 2021): 403-16. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389.
69. Sadoff, Jerald, Glenda Gray, An Vandebosch, Vicky Cárdenas, Georgi Shukarev, Beatriz Grinsztejn, Paul A. Goepfert, et al. « Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 ». *New England Journal of Medicine* 384, nº 23 (10 juin 2021): 2187-2201. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544.
70. Falsey, Ann R., Magdalena E. Sobieszczyk, Ian Hirsch, Stephanie Sproule, Merlin L. Robb, Lawrence Corey, Kathleen M. Neuzil, et al. « Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine ». *New England Journal of Medicine* 0, nº 0 (29 septembre 2021): null. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105290.
71. « Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 30/07/2021 au 19/08/2021 - ANSM ». Consulté le 5 octobre 2021. https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-30-07-2021-au-19-08-2021.
72. « Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 17/09/2021 au 30/09/2021 - ANSM ». Consulté le 21 octobre 2021. https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-17-09-2021-au-30-09-2021.
73. Greinacher, Andreas, Thomas Thiele, Theodore E. Warkentin, Karin Weisser, Paul A. Kyrle, et Sabine Eichinger. « Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination ». *New England Journal of Medicine* 384, nº 22 (3 juin 2021): 2092-2101. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840.
74. Wiedmann, Markus, Thor Skattør, Arne Stray-Pedersen, Luis Romundstad, Ellen-Ann Antal, Pål Bache Marthinsen, Ingvild Hausberg Sørvoll, et al. « Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Causing a Severe Form of Cerebral Venous Thrombosis With High Fatality Rate: A Case Series ». *Frontiers in Neurology* 12 (30 juillet 2021): 721146. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.721146.

75. Robichaud, Julie, Catherine Côté, et Fanny Côté. « Systemic capillary leak syndrome after ChAdOx1 nCOV-19 (Oxford–AstraZeneca) vaccination ». *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 193, nº 34 (30 août 2021): E1341-44. https://doi.org/10.1503/cmaj.211212.
76. McKean, Norma, et Charmaine Chircop. « Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination ». *BMJ Case Reports* 14, nº 7 (30 juillet 2021): e244125. https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244125.
77. Allen, Christopher Martin, Shelby Ramsamy, Alexander William Tarr, Patrick Jason Tighe, William Lucien Irving, Radu Tanasescu, et Jonathan Rhys Evans. « Guillain–Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination ». *Annals of Neurology* 90, nº 2 (2021): 315-18. https://doi.org/10.1002/ana.26144.
78. Maramattom, Boby V., Parameswaran Krishnan, Reji Paul, Sandeep Padmanabhan, Soumya Cherukudal Vishnu Nampoothiri, Akheel A. Syed, et Halinder S. Mangat. « Guillain-Barré Syndrome Following ChAdOx1-S/NCoV-19 Vaccine ». *Annals of Neurology* 90, nº 2 (2021): 312-14. https://doi.org/10.1002/ana.26143.
79. Das, Bibhuti B., William B. Moskowitz, Mary B. Taylor, et April Palmer. « Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? » *Children* 8, nº 7 (18 juillet 2021): 607. https://doi.org/10.3390/children8070607.
80. Mevorach, Dror, Emilia Anis, Noa Cedar, Michal Bromberg, Eric J. Haas, Eyal Nadir, Sharon Olsha-Castell, et al. « Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel ». *New England Journal of Medicine* 0, nº 0 (6 octobre 2021): null. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730.
81. CORRUS, DGS urgent : Campagne de la vaccination à l'officine contre la covid-19 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_26_vaccination_pharmaciens.pdf
82. « Arrêté du 26 mars 2021 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance ». Consulté le 4 octobre 2021. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043294845.
83. « Arrêté du 27 juillet 2021 modifiant l'arrêté du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire.» JORF n°0173 du 28 juillet 2021
84. « Vaccination à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens ». Consulté le 5 octobre 2021. http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine.
85. « Portofolio vaccination anticovid à destination des professionnels de santé », ARS. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/portfolio_vaccination_anticovid_professionnels_de_sante.pdf
86. Boulliat, C., A.-S. Malachane, et B. Massoubre. « Vaccination contre la COVID-19 dans les officines en région Auvergne-Rhône-Alpes. Étude menée trois mois après le début de la vaccination ». *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 20 août 2021. https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.08.004.
87. EPI-PHARE. « Covid-19 : efficacité vaccinale », 11 octobre 2021. https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact-vaccination-covid-octobre-2021/.
88. « Microsoft Forms ». Consulté le 25 septembre 2021. https://urlz.fr/f7dF.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.