REPUBLIQUE DU BENIN

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
------*
UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI
------*
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
--------*
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE
------**

Année : 2023 **N°**2535

COMPARAISON DES METHODES OMS ET FRANÇAISE POUR ANALYSER LES MANIFESTATIONS ADVERSES POST-IMMUNISATION CONTRE LA COVID-19 AUX CHUZ-AS ET CNHU-HKM

THESE

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Par :

Abla Praxède HOUNLETE

Née le 23 Mai 1995 à Athiémé

PRESIDENT DU JURY :

Pr Dissou AFFOLABI

MEMBRES DU JURY :

Pr Aurel C. E. ALLABI

Pr Gildas AGODOKPESSI

MCA Sonia LAWSON AFOUDA

DIRECTEUR DE THESE :

Pr Aurel C. E. ALLABI

CO-DIRECTEUR DE THESE :

MCA Anthelme AGBODANDE

Année académique : 2022 -2023

REPUBLIQUE DU BENIN
*****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

N°1200 /2022/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/CSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

NOVEMBRE 2022

Université d'Abomey - Calavi LE DOYEN FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2022-2023 (version novembre 2022)

Scanné avec CamScanner

PROFESSEURS TITULAIRES

1. Dr HOUINATO Dismand Stéphan.....	Neurologie
2. Dr ADJIBABI Wassi.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr MEHINTO Delphin Kuassi.....	Chirurgie Viscérale
4. Dr GANGBO Flore	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
5. Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
6. Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi.	Biophysique, Médecine Nucléaire
7. Dr FIOGBE Michel Armand.....	Chirurgie Pédiatrique
8. Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
9. Dr KPADONOU Toussaint Godonou.....	Médecine Physique – Réadaptation
10. Dr SOUNOUVOU Ignace.....	Ophtalmologie
11. Dr BIAOU Olivier	Imagerie Médicale
12. Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette.....	Ophtalmologie
13. Dr ZOUMENOU Eugène.....	Anesthésie-Réanimation
14. Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
15. Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
16. Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
17. Dr AFFOLABI Dissou.....	Bactériologie-Virologie
18. Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
19. Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix.....	Dermatologie- Vénérologie
20. Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin.....	Physiologie
21. Dr FIOSSI KPADONOU Emilie.....	Pédopsychiatrie
22. Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A.	Gynécologie-Obstétrique
23. Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
24. Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille.	Parasitologie
25. Dr SAGBO Gratien.....	Pédiatrie
26. Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
27. Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
28. ALAMOU Soulé.....	Ophtalmologie
29. Dr ALLABI Aurel Constant Eustache.....	Pharmacologie Clinique
30. Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
31. Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
32. Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
33. Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin.....	Gynécologie Obstétrique
34. Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Scanné avec CamScanner

35. Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
36. Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida..	Imagerie Médicale
37. Dr AGUEMON Badirou Din.....	Santé Publique
38. Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
39. Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne
40. Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
41. Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
42. Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
43. Dr LALYA Francis Honorat.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
44. Dr VIGAN Jacques	Néphrologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr ASSOUTO A. Pamphile.	Anesthésie –Réanimation
2. Dr AVAKOUDJO François	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr LAWSON AFOUDA Sonia.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
4. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande.....	Parasitologie-Mycologie
5. Dr YEMOA Loconon Y. Achille.	Chimie Analytique-Bromatologie
6. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
7. Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
8. Dr BAGNAN TOSSA Léhila.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
9. Dr GANFON M. Yowel Habib.....	Pharmacognosie
10. Dr KEREKOU Annelie Célestine.....	Endocrinologie
11. Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
12. Dr WANVOEGBE Armand.....	Médecine Interne
13. Dr CODJO Houétondji Léopold.....	Cardiologie
14. Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
15. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê.....	Ophtalmologie
16. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys....	Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
17. Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
18. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice.....	Dermatologie-Vénérologie
19. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
20. Dr ANAGONOU Lary Lucrèce.....	Pédopsychiatrie
21. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles.....	Chirurgie Générale
22. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
23. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Scanné avec CamScanner

24. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
25. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric.....	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
26. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle	Dermatologie-Vénérologie
27. Dr GNANGNON Freddy Houehanou R.....	Cancérologie Chirurgicale
28. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin...	Urologie-Andrologie
29. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou.....	Chirurgie Générale
30. Dr KLIKPO Elvire	Psychiatrie Adulte
31. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
32. Dr LAWANI Ismaïl.....	Chirurgie Viscérale
33. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle	Médecine du Travail
34. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu.....	Gynécologie-Obstétrique
35. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè.....	Traumatologie-Orthopédie
36. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
37. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo.....	Santé Publique
38. Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie et Cytologie Pathologique
39. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud.....	Cardiologie
40. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique.....	Gynécologie-Obstétrique
41. Dr WACHINOU Ablo Prudence.....	Pneumo-Phtisiologie
42. Dr YEVI Dodji Magloire Inès.....	Urologie Andrologie
43. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A.....	Pédiatrie et Génétique Médicale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

MAITRES ASSISTANTS

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry	Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
3. Dr DJOSSOU Médesse David.....	Odontologie Pédiatrique
4. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou	Cardiologie
5. Dr AMOSSOU Labissi François.....	Traumatologie-Orthopédie
6. Dr BADOU Agnès Oladoun	Sociologie et Anthropologie sociale
7. Dr GNINKOUN Comlan Jules.....	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
8. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose...	Gynécologie-Obstétrique
9. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis.....	Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
10. Dr ADJOBIMEY Mênonli.....	Santé au Travail
11. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A.....	Chirurgie Buccale
12. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
13. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane.....	Anesthésie-Réanimation

Scanné avec CamScanner

14. Dr AÏGBE Nestor.....	Ophtalmologie
15. Dr DANGBEMEY Djima Patrice.....	Gynécologie-Odstrétique
16. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis.....	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
17. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle	Cardiologie
18. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I.	Anatomie
19. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle.....	Nutrition
20. AGBOKPONTO Janvier Engelbert.....	Chimie Analytique
21. Dr ASSANHOU Assogba Gabin.....	Pharmacie Galénique
22. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard.....	Psychiatrie
23. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana.....	Hématologie Biologie
24. Dr GOUKODADJA Oswald.....	Traumatologie Orthopédie
25. Dr SOSSA Jean	Urologie

ASSISTANTS

1. Dr VIGNON Cyprien Kossi.....	Chirurgie Générale
2. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
4. Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie
5. Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
6. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué	Pédiatrie
7. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles.....	Biophysique
8. Dr DADJO Kinski Aumar.....	Traumatologie Orthopédie
9. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin.....	Neurologie

Le Doyen,

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

Scanné avec CamScanner

ACTION DE GRÂCE

A DIEU LE PERE TOUT PUISSANT, LE MISERICORDIEUX

Sans Toi, je ne suis rien. Tes bénédictions m'ont toujours soutenue depuis mon enfance jusqu'à la réalisation de ce travail. Tu m'as toujours épargné les plans du méchant.

Puisses-Tu Seigneur continuer à éclairer ma vie et guider mes pas sur Ton chemin. Que la gloire Te soit rendue.

DEDICACES

- **A ma chère et tendre mère,**

  Source inépuisable de tendresse, patience, courage, consolation, persévérance, conseils ; vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours durant toute ma vie.

  Vous avez toujours été soucieuse de l'avenir de vos enfants. Vous êtes ma source de motivation. Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon profond amour.

  Puisse Dieu, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

- **A mon précieux père,**

  Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, et ma considération pour les innombrables sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être et mon instruction.

  Pour m'avoir toujours soutenue et cru en moi ; pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions ; encouragé dans les moments de stress ou de doute et pour m'avoir appris les valeurs nobles de la vie, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité ;

  Ma réussite, je vous la dois.

  Puisse Dieu, le Très-Haut, vous accorder santé et longue vie afin de profiter de votre labeur.

- **A mes aimables frères et sœurs Dagan, Comlanvi, Comlangan Phèdre, Rudolf, Marquot,**

  En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès ; et que Dieu, le Tout-Puissant, vous protège et vous garde.

- **A mes oncles et tantes paternel et maternels,**

  Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et mon fidèle attachement.

  Merci pour toute votre attention et votre soutien indéfectibles.

  A tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette œuvre,

  Merci, que le Seigneur vous le rende au centuple.

REMERCIEMENTS

- **Au Professeur Angèle KOUANOU**

  Merci pour votre aide dans la réalisation de ce travail.

  Que le Seigneur vous bénisse abondamment.

- **Au Dr Lucette AHOUANDOGBO**

  Vous connaitre a été la plus merveilleuse des choses qui me soient arrivées en 2021. Vos différents conseils et encouragement m'ont été d'une grande utilité dans cette aventure.

  Que Dieu Tout-Puissant vous bénisse.

- **A mes ainés : FALADE Ange, DOSSOU-YOVO Roussaint**

  Merci pour m'avoir guidé tout au long de cette aventure.

  Que Dieu vous accorde santé, paix et succès.

- **A mon cher ami et collègue ACAKPO Barnard**

  Merci pour ton aide, tes conseils et encouragement.

  Que le Seigneur t'accorde bonheur, santé et prospérité dans tes entreprises.

- **Au personnel des services de médecine interne du CNHU-HKM et du CHUZ-A/S**

  Merci pour votre sollicitude et votre franche collaboration.

- **A tous les patients suivis dans les services de médecine interne du CNHU-HKM et du CHUZ-A/S**

  Sans vous, ce travail n'aurait été fait. Merci pour votre participation.

  Que Dieu vous accorde santé et bonheur.

- **A mon groupe de stage interné : Clara LISSANON, Pacôme HOUNVENOU, Eunice BODJRENOU, Credo ABALOT, Olivier FANTONDJI, Sorel YAMONTCHE, Cédric DOSSOU, Jean-Pierre DJOSSA, Joël DJESSOUDE, Emmanuel GBESSI, Denise MOUSSORO, Silvère GANDJETO, Razak ANDEMI, Jospin GBONGBOUI, Herman N'GORORO, Claudel BOKOSSA, Christelle GAYET, Merveille AHOUANDJINOU,**

  Merci pour tous ces moments inoubliables.

  Que Dieu toujours présent à nos côtés, nous guide tout au long de notre carrière médicale.

- **A la 44ème promotion de Médecine de la Faculté des Sciences de la Santé.**

  Brillante carrière à nous.

HOMMAGES

- **A notre cher maître et directeur de thèse, le Pr Aurel Constant Eustache ALLABI,**

  Nous avons eu le grand honneur et le privilège d'être encadrée par un grand Professeur. Nous avons été grandement émerveillée par votre humilité, votre disponibilité pour vos étudiants, votre amour pour la science et le travail bien fait, votre sens de la créativité et pour tous vos enseignements. Aucun mot ne pourra vous remercier à votre juste valeur.

  Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et bonheur.

- **A notre cher maître et co-directeur de thèse,**

  Le Dr Anthelme AGBODANDE, vous êtes pour nous une source d'inspiration et un modèle. Humble, brillant, patient, compréhensif, aimé de tous vos patients, tant de qualités qui font de vous un grand médecin et un excellent enseignant. Merci du fond du cœur d'avoir co-dirigé cette thèse de main de maître.

  Que Dieu vous bénisse et vous accorde santé, bonheur, succès dans tous vos projets.

- **A notre président du jury,**

  C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury. Nous restons persuadée, que vos conseils et recommandations nous serviront à améliorer ce travail.

  Veuillez croire en l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

- **Aux honorables membres du jury,**

  Nous vous adressons nos vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail en acceptant de l'apprécier.

  Chers maîtres, recevez ici l'expression de notre reconnaissance.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACE 2	:	Angiotensin-Converting Enzyme II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine II)
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	:	Acide Ribonucléique
ARNm	:	Acide Ribonucléique Messager
ALAT	:	Alanine-Amino-Transférase
ASAT		Aspartate-Amino-Transférase
AVATT	:	Africa Vaccine Acquisition Task Team
AVC		Accident vasculaire cérébral
CIVD		Coagulation intravasculaire disséminé
CEPI	:	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (Coalition pour les Innovations en matière de Préparation des Epidémies)
CHUZ-A/S	:	Centre Hospitalier Universitaire de la Zone Sanitaire Abomey-Calavi /Sô-Ava
CNHU-HKM	:	Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga
COVAX	:	COVID-19 Vaccines Global Access
COVID-19	:	Coronavirus-19
CPK	:	Créatine Phosphokinase
CRP	:	C Reactive Protein (protéine C réactive)
CRPV	:	Centre Régional de Pharmacovigilance
DFG	:	Debit de Filtration Glomérulaire
FDA	:	Food and Drug Agency
FMI	:	Fonds Monétaire International

FSS	:	Faculté des Sciences de la Santé
G20	:	Groupe des 20 Gouvernements
GAVI	:	Global Alliance for Vaccine and Immunization
GB	:	Nombre de globules blancs
HAS	:	Haute Autorité de la Santé
HTE		Hématocrite
IC	:	Intervalle de Confiance
IMC	:	Indice de Masse Corporelle
LCR	:	Liquide céphalo-rachidien
MAPI	:	Manifestation Adverse Post-Immunisation
MTG	:	Membre thoracique gauche
nCOV	:	nouveau Coronavirus
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	:	Polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
Post-AMM	:	Post Autorisation de Mise sur le Marché
PIB	:	Produit intérieur brut
RCP	:	Résumé des Caractéristiques du Produit
RT	:	Reverse Transcriptase
SARS-COV2	:	Severe Acute Respiratory Syndrom- Corona-Virus 2
TP	:	Taux de prothrombine
TCK	:	Temps de céphaline Kaolin
TSH	:	Thyroid stimulating Hormone (Hormone thyréostimulante)
T4	:	Thyroxine
T3	:	Tri-iodothyronine

TX D'HB	**:**	Taux d'hémoglobine
UGD	**:**	Ulcère gastroduodénal
VIH	**:**	Virus de l'immunodéficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Synthèse des schémas thérapeutiques des molécules de covid-19 ---------26

Tableau II: Schéma vaccinal anti-covid-19----------37

Tableau III: Définition de cas de MAPI selon la Brighton collaboration ----------40

Tableau IV: Récapitulation des effets indésirables du Janssen ----------44

Tableau V : Les effets indésirables du vaccin d'AstraZeneca----------45

Tableau VI: Les effets indésirables du vaccin Comirnaty de Pfizer ----------46

Tableau VII: Les effets indésirables du vaccin Moderna----------47

Tableau VIII: Types de méthodes d'imputabilité----------50

Tableau IX: Pays d'utilisation des méthodes d'imputabilité ----------50

Tableau X: Liste de contrôle de l'évaluation du lien de causalité ----------54

Tableau XI: Critères chronologiques d'imputabilité française----------59

Tableau XII: Critères sémiologiques d'imputabilité française----------60

Tableau XIII: Combinaison et interprétation des scores d'imputabilité française **[80].** ----------61

Tableau XIV: Répartition des patients selon le sexe et l'âge.----------77

Tableau XV : Répartition des patients selon le lieu de résidence, l'ethnie et la religion ----------78

Tableau XVI: Répartition des patients selon la profession et la situation matrimoniale. ----------79

Tableau XVII: Répartition des patients selon le diagnostic de MAPI retenu et selon la nature du vaccin ----------80

Tableau XVIII: Répartition des cas de MAPI selon le groupe nosologique. ----------82

Tableau XIX: Liste et fréquence des cas de MAPI graves par vaccin ----------84

Tableau XX: Facteurs associés à la gravité de la MAPI. ----------86

Tableau XXI: Répartition des patients selon le délai moyen de survenue de la MAPI par vaccin en jour.----------88

Tableau XXII: Répartition des cas de MAPI selon le lien de causalité avec le vaccin en utilisant l'algorithme de l'OMS. ----------88

Tableau XXIII: Liste des cas de MAPI ayant un lien cohérent avec la vaccination et en fonction du type de vaccin. ----------89

Tableau XXIV: Liste des cas de MAPI dont le lien causal parait incohérent avec la vaccination. ----------90

Tableau XXV: Répartition des cas de MAPI au lien de causalité indéterminé selon le vaccin. ----------91

Tableau XXVI: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est incompatible par vaccin.----------93

Tableau XXVII: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est douteuse par vaccin. ----------93

Tableau XXVIII: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est plausible par vaccin----------94

Tableau XXIX: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est vraisemblable par vaccin.----------95

Tableau XXX: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est très vraisemblable par vaccin ----------96

Tableau XXXI: Association entre type de vaccin et effets inclus dans le RCP.-------99

Tableau XXXII : Association entre type de vaccin et effets référencés. ----------99

Tableau XXXIII: Association entre type de vaccin et effets publiés.---------- 100

Tableau XXXIV: Association entre type de vaccin et effets non référencés non publiés. ---------- 100

Tableau XXXV: Comparaison des distributions des deux méthodes (OMS et française). ---------- 102

Tableau XXXVI: Concordance entre les résultats cohérent et incohérent ---------- 102

Tableau XXXVII: Concordance entre les résultats cohérent, indéterminé---------- 103

Tableau XXXVIII: concordance entre les résultats cohérent, indéterminé et incohérent ---------- 103

Tableau XXXIX: Critères chronologiques et sémiologiques similaires des deux méthodes (OMS et française)---------- 110

Tableau XL:Résumé et références bibliographiques des cas de MAPI----------R

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Carte montrant le nombre de cas journaliers confirmés d'infection au COVID-19 pour 1 million de personnes par pays en octobre 2022 ---------- 12

Figure 2: Structure du SARS-CoV-2 ---------- 13

Figure 3: Génome du coronavirus. ---------- 14

Figure 4: Cycle de réplication du Sars-COV-2 ---------- 18

Figure 5: Mécanismes proposés de la coagulopathie liée à la COVID-19 ---------- 19

Figure 6: Au premier plan, représentation tridimensionnelle de la protéine spike (spicule) du SARS-CoV-2. ---------- 29

Figure 7: Représentation de la protéine S avec ses deux sous-unités (S1,S2) ---------- 29

Figure 8: Vaccin Coronavac ---------- 30

Figure 9: Vaccin Vaxzevria (ASTRAZENECA) ---------- 31

Figure 10: Vaccin Janssen ---------- 31

Figure 11: Vaccin Moderna ---------- 32

Figure 12: Vaccin Pfizer-BioNTech ---------- 32

Figure 13: Couverture vaccinale anti-COVID-19 dans le monde en octobre 2022. --- 39

Figure 14: Etapes de la méthode d'imputabilité de l'OMS ---------- 51

Figure 15: Algorithme de la méthode d'imputabilité de l'OMS ---------- 56

Figure 16: Classement du lien causal avec la vaccination selon la méthode d'imputabilité de l'OMS ---------- 57

Figure 17: Diagramme de flux d'obtention de la population d'étude. ---------- 76

Figure 18: Répartition des patients selon les critères de gravité de la MAPI.----------83

Figure 19: Distribution des cas de MAPI graves selon l'âge (en années) ----------85

Figure 20: Répartition des MAPI selon le type de vaccin ----------87

Figure 21: Répartition des patients selon l'évolution clinique.----------92

Figure 22: Score d'imputabilité intrinsèque des cas de MAPI----------92

Figure 23: Répartition des cas de MAPI selon le score d'imputabilité extrinsèque ou score bibliographique. ----------97

Figure 24: Score bibliographique par vaccin ----------98

Figure 25: Répartition des cas de MAPI selon le score d'informativité de la méthode française. ---------- 101

Figure 26:classification du lien causal selon la nouvelle méthode OMS proposée-- 114

Par délibération la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou a arrêté que les opinions émises dans cette thèse n'engagent que son auteur.

SOMMAIRE

INTRODUCTION ---------- 1

PROBLEMATIQUE ---------- 5

1. GENERALITES ---------- 10

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE ---------- 64

3. RESULTATS ---------- 75

4. DISCUSSION ---------- 104

CONCLUSION ---------- 117

SUGGESTIONS ---------- 118

REFERENCES ---------- 120

ANNEXES ---------- A

TABLE DES MATIERES ---------- a

INTRODUCTION

Le monde connaît depuis mars 2020 une véritable pandémie liée au nouveau coronavirus (SARS-COV-2) dont les premiers cas ont été identifiés en Chine.

A la date du 18 octobre 2022, plus de 626 millions de cas dont 6,57 millions de décès sont enregistrés dans le monde **[1].** Dans les pays développés, on enregistre plus de cas de contaminations et de décès que dans les pays à faibles revenus. Les États-Unis comptent le plus grand nombre de personnes infectées (96,8 millions) et de décès (1,06 millions) dus à la COVID-19 à la date du 18 octobre 2022. En France à la même date, on note 35,3 millions de cas avec 152 mille décès**.** En Chine, initial foyer mondial de l'épidémie, à la date du 13 octobre 2022 , 8,16 millions de cas d'infection étaient enregistrés avec 27,08 mille décès **[2,3]**.

Les pays à faible revenus ne sont pas épargnés. Sur le continent africain, l'Afrique du Sud est le pays le pays le plus affecté (4,02 millions de cas dont 102,19 mille décès) suivi du Maroc (1,26 millions cas dont 16,27 milles décès) à la date du 13 octobre 2022. A la même date, en Afrique de l'Ouest, les chiffres sont moins importants. On note, au Nigéria (265,8 mille cas dont 3,15 mille décès), au Togo (39,1mille cas dont 286 décès), au Bénin (27,7mille cas dont 163 décès) **[3,4]**, au Burkina (21,6 mille cas dont 387 décès) , au Niger (9,41 mille cas dont 314 décès). Néanmoins, ce virus n'est pas systématiquement fatal pour les personnes contaminées , plusieurs cas de guérison ont aussi été **[1,3].**

Outre les décès enregistrés dans le monde, la crise sanitaire a perturbé l'ensemble de la société. Du point de vue économique, le Fonds Monétaire International (FMI) a estimé que le produit intérieur brut (PIB) mondial s'était contracté en 2021 et que le coût total de la crise pourrait atteindre 22 000 milliards de dollars **[5].**

La crise a également eu des répercussions négatives sur le plan social avec les pertes d'emploi dans le secteur privé, la restriction des déplacements et des activités sociales et économiques (limitation des entrées et sorties du territoire à l'extrême nécessité, suspension des manifestations et évènements sportifs,

culturels ou sociaux non essentiels, fermeture des écoles, mosquées, églises et autres lieux de culte) **[6] .**

Plusieurs mesures ont été mises en place par les états pour lutter contre la COVID-19 notamment les tests de diagnostic, les traitements (y compris l'oxygène médical) et les équipements de protection individuelle. Cependant l'inégalité persistante de l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 a entravé la riposte à la pandémie dans les pays à revenu faible ou intermédiaire **[7,8] .**

Compte tenu de l'urgence sanitaire, dès mars 2020, un dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 (Accélérateur ACT) a vu le jour après l'appel lancé par les dirigeants du G20. Il réunit des gouvernements, des organisations du domaine de la santé, des scientifiques, des entreprises, la société civile et des organismes philanthropiques afin d'accélérer la mise au point, la production et la distribution équitable des tests, des traitements et des vaccins contre la COVID-19. De cet accélérateur est né COVAX, une initiative mondiale coordonnée par l'Alliance du Vaccin (GAVI), la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) visant à assurer un accès équitable aux vaccins contre la COVID-19 pour tous les pays, quel que soit leur niveau de revenus **[3, 7, 8] .**

Grâce à des investissements considérables et à une mobilisation de nombreux acteurs publics et privés, de très nombreux projets de vaccin contre la Covid-19 ont rapidement vu le jour et plusieurs d'entre eux sont aujourd'hui commercialisés (avec une autorisation spéciale de mise sur le marché) à travers le monde **[5].** Cette autorisation garantit que l'innocuité, l'efficacité et la qualité du vaccin sont démontrées et que ses bénéfices l'emportent sur les risques, tout en permettant aux développeurs du vaccin de soumettre des données supplémentaires après l'autorisation de mise sur le marché **[11].** Avec les campagnes de vaccination massive mises en place par pays, il y a un recul de la pandémie **[5].** Cependant les vaccins ne sont pas dénués d'effets indésirables. Dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique, la survenue d'évènements indésirables graves a motivé la suspension

momentanée de certains vaccins anti-COVID-19 et la détermination du lien de causalité entre ces évènements et les vaccins suspectés. Ce qui a permis d'instaurer de nouvelles recommandations pour améliorer la stratégie vaccinale **[12]**.

Au Bénin des effets indésirables mineures et graves ont été signalés mais nous n'avons pas une idée exacte sur le lien de causalité entre ceux graves et les vaccins utilisés **[13,14]** .

Dans le but de d'analyser l'imputabilité des effets indésirables aux vaccins anti-COVID-19 dans notre milieu nous avons mené la présente étude afin d'accroitre la sécurité vaccinale. Pour faciliter la lecture de la présente thèse, il nous parait essentiel de mieux cerner sa justification.

PROBLEMATIQUE

Le développement des vaccins contre la COVID-19 a été extrêmement rapide, sans doute comme cela n'a jamais été vu avec aucun autre médicament, mais les standards de l'évaluation en matière de qualité pharmaceutique, de sécurité et d'efficacité ont été respectés. Ainsi, les essais cliniques de deux candidats vaccins (AstraZeneca et Johnson & Johnson) ont dû être temporairement suspendus en raison d'un événement indésirable et leur reprise n'a été faite qu'après que les autorités de santé aient confirmé l'absence de risque pour les participants **[15]** .

Compte tenu de l'incidence de la COVID-19, le critère principal d'efficacité dans les essais de phase III des vaccins anti-COVID-19 était clinique (développement ou non de la maladie), donc beaucoup plus robuste que le critère biologique de la réponse immunitaire, également évalué avec les vaccins COVID-19.Compte tenu du caractère randomisé et en double aveugle, une répartition différente entre les groupes (vaccin et comparateur), de certains événements (par exemple, paralysie faciale avec les vaccins à ARNm), sans atteindre une signification statistique, peut être un signal qui sera sûrement particulièrement surveillé en post-AMM **[15]** .

Avant la mise sur le marché de ces vaccins, leur évaluation est obligatoire. Indiscutablement, en raison de l'urgence sanitaire, l'évaluation de ces vaccins par les autorités est accélérée mais respectera les critères usuels de qualité, d'efficacité et de sécurité. Ainsi, le délai standard pour l'évaluation d'un médicament par l'EMA est de 210 jours maximum après demande d'AMM, alors qu'il sera d'un mois aucun autre pour le vaccin Pfizer-BioNTech et de 1,5 mois pour le vaccin Moderna). Ce délai très raccourci n'a été possible que parce que l'EMA a été destinataire de certaines données dès qu'elles étaient disponibles (qualité des vaccins, résultats de laboratoire, données préliminaires d'efficacité et tolérance). Un groupe d'intervention spécifique (*task force*), soit un réseau d'experts européens des différentes agences de régulation des médicaments, a facilité la rapidité de ces évaluations **[15]** .

Le rapport d'évaluation des vaccins contre la COVID-19 sera accessible à tous (délai de 2 semaines), comme pour tous les médicaments autorisés par

l'EMA, mais plus rapidement (le jour de l'AMM) pour les vaccins anti-COVID-19. La décision d'AMM des vaccins contre la COVID-19, sera valide en même temps dans tous les pays de l'Union européenne et sera conditionnelle, c'est-à-dire assortie d'exigences d'un suivi post-AMM d'efficacité et de sécurité. Sera particulièrement étudiée au cours du suivi, l'efficacité dans certaines sous-populations exclues des essais de phase III (immunodéprimés, allergiques, par exemple). Par conséquent, la délivrance des vaccins est accélérée (moins d'une semaine entre l'AMM du vaccin de Pfizer-BioNTech et les premières injections au Royaume-Uni), les laboratoires ayant pris le risque de produire ces vaccins en grande quantité avant même d'obtenir le feu vert des autorités sanitaires [15].

Cet effort sans précédent s'accompagne de défis pour la surveillance de la sécurité après la commercialisation et de défis pour la communication sur la sécurité des vaccins. Les outils existent pour surveiller la sécurité des vaccins COVID-19 au fur et à mesure de leur déploiement, tels que les systèmes de surveillance, les données administratives et les définitions de cas pour les événements indésirables d'intérêt particulier. De nombreuses entités sont chargées d'évaluer et de surveiller la sécurité des vaccins au niveau mondial et national et ont une expérience antérieure dans les activités de sécurité vaccinale renforcée. Cependant, les assembler et les utiliser efficacement nécessite investissement et collaboration **[16]** .

Ce n'est qu'après la mise sur le marché, alors que le vaccin est largement administré, que pourront être observés les effets indésirables rares. On comprend dès lors l'importance de la pharmacovigilance, indispensable pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments en vie réelle **[16]** . On s'attend à ce qu'une fois le vaccin disponible, un grand nombre de personnes à travers le monde soient vaccinées dans un laps de temps. Il pourrait devenir très difficile de les suivre et de regrouper tous les événements indésirables suspectés survenant après la vaccination à moins que toutes les parties prenantes n'arrêtent leurs conflits et ne travaillent en tandem **[17]** .La collaboration des patients, des soignants , des

agents de santé de terrain, du personnel impliqué dans le programme de pharmacovigilance est plus importante que jamais. Des informations adéquates sur les effets indésirables des vaccins utilisés contre la COVID-19 sont hautement impératives, et il est essentiel que tous les effets indésirables soient enregistrés et signalés le plus tôt possible afin que des mesures correctives puissent être prises rapidement. Cela contribuera non seulement à protéger la santé des vaccinés, mais également à dissiper le scepticisme inutile à l'égard de la vaccination contre la COVID-19 **[17]** .

La surveillance des effets indésirables est déléguée aux pays qui doivent analyser et faire remonter les informations recueillies sur leur territoire. Elle est structurée au plan régional et international *via* une collaboration avec l'OMS. Les fabricants sont tenus de fournir aux autorités européennes des rapports périodiques actualisés de sécurité (*Periodic Safety Update Reports* [PSURs]) de leur vaccin (effets indésirables signalés ou décrits dans les revues scientifiques, attention particulière aux femmes enceintes et au non-respect du schéma vaccinal, etc.) tous les six mois pendant les premières années suivant l'AMM et, bien évidemment, de poursuivre des études d'efficacité et de tolérance **[15]** .

La collaboration internationale et le partage de données entre les agences nationales qui pilotent le programme de vigilance sont nécessaires lors d'une crise de cette ampleur car ils permettront de diffuser des informations concernant tout effet indésirable suspecté et contribueront à limiter ses conséquences indésirables dans une grande majorité de la population **[17]** . A titre d'exemple, plusieurs études telles que la cohorte EPI-PHARE, CoviReivac et la cohorte Constances sont menées en France pour renforcer la surveillance de la sécurité des vaccins contre la COVID-19 **[15]** .

Partant de ce fait nous avons décidé faire le point sur la situation au Bénin en analysant des évènements indésirables déclarés dans deux hôpitaux que sont le CNHU-HKM et le CHUZ-A/S, par deux méthodes d'imputabilité OMS et

française. Nous rappelons que la méthode d'imputabilité OMS utilisée pour les vaccins a fait l'objet de plusieurs critiques par certains auteurs .Bellavite en Italie en 2020, Lee et al en Corée du Sud en 2019 ont relevé des insuffisances de cette méthode. Dans l'optique de parfaire cette méthode nous avons décidé de la comparer à une méthode didactique prise comme référence qu'est celle française.

- **Objectif général**

  L'objectif général était d'analyser les manifestations adverses aux vaccins anti-COVID-19 au Bénin.

- **Objectifs spécifiques**
  - Décrire les caractéristiques socio-démographiques des patients présentant des MAPI
  - Décrire les principales MAPI observées
  - Déterminer le lien de causalité entre les MAPI et les vaccins suspectés.
  - Comparer les résultats de deux méthodes d'imputabilité (OMS et française).

1. GENERALITES

1.1. Définitions des concepts

1.1.1. Manifestations adverses post-immunisation (MAPI)

Une MAPI est toute manifestation indésirable qui suit la vaccination, qu'elle ait ou non un lien de causalité avec l'utilisation du vaccin. Il peut s'agir d'un signe défavorable ou imprévu, d'un résultat de laboratoire anormal, d'un symptôme, d'un syndrome, ou d'une maladie (OMS**) [18,19].** Elle est considérée grave lorsqu'elle est létale, susceptible de mettre la vie en danger, ou d'entrainer une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou de provoquer une prolongation d'hospitalisation, ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout évènement indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé [20].

1.1.2. Vaccin

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) , un vaccin est une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps **[21].**

1.1.3. COVID-19

La Covid-19 (Coronavirus Disease-19) est une maladie infectieuse, respiratoire provoquée par un coronavirus émergent, le SARS-CoV-2 de la famille des Coronaviridae. C'est une zoonose, qui a émergé dans la ville de Wuhan, province du Hubei en Chine provoquant une épidémie mondiale. Elle se transmet par contact direct rapproché et peut être mortelle chez les sujets âgés et ceux ayant des comorbidités **[21–23]** .

1.2. Epidémiologie de la COVID-19

Le SRAS-CoV-2 se réplique dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. Elle est principalement transmise par des gouttelettes et des aérosols provenant de sujets infectés asymptomatiques et symptomatiques .La période d'incubation médiane est de 5,7 jours avec des extrêmes allant de de 2 à 14

jours **[24].** La plupart des infections ne sont pas compliquées mais 5 à 10 % des patients sont hospitalisés, principalement en raison d'une pneumonie avec inflammation sévère. Les complications sont une insuffisance respiratoire et multi organique. Les facteurs de risque de COVID-19 compliquée sont l'âge avancé, la drépanocytose, le diabète, les maladies cardiovasculaires chroniques, les maladies pulmonaires chroniques et l'immunodéficience **[24].** Des infections nosocomiales et des infections chez le personnel médical ont été signalées. Des réductions drastiques des contacts sociaux ont été mises en œuvre dans de nombreux pays avec des épidémies de SRAS-CoV-2, entraînant des baisses significatives de l'épidémie. L'estimation actuelle du taux de mortalité de l'infection est de 0,5 à 1 %. Les pays du nord sont plus touchés **[24].**

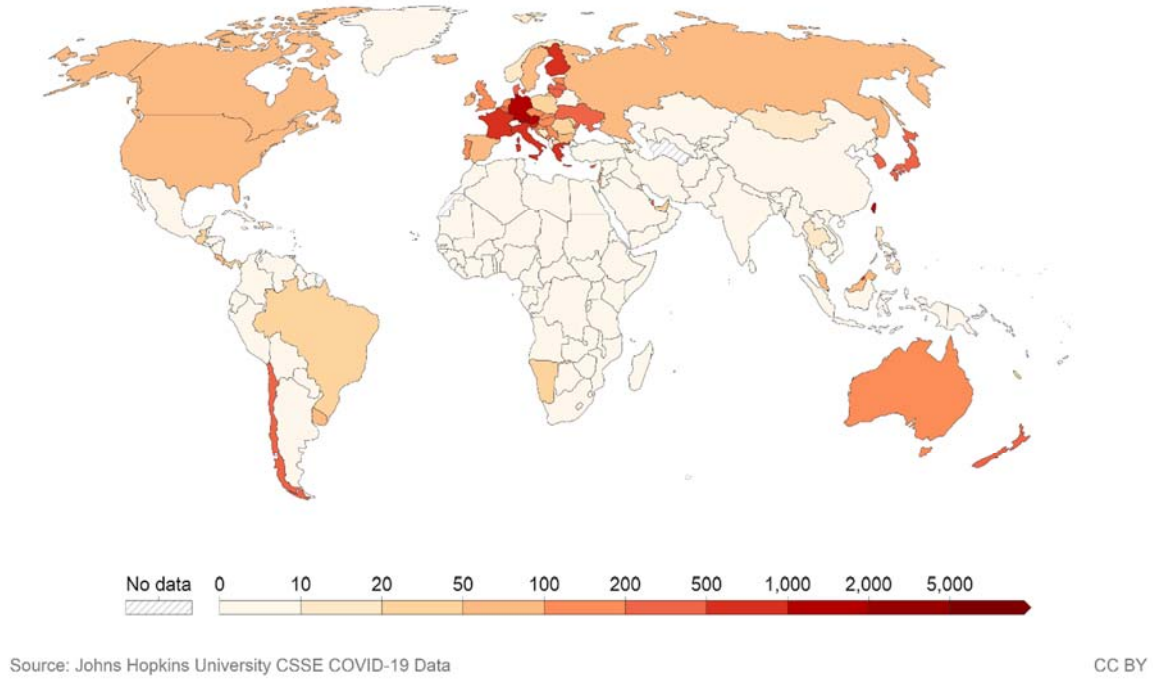


Figure 1: Carte montrant le nombre de cas journaliers confirmés d'infection au COVID-19 pour 1 million de personnes par pays en octobre 2022 **[25]**

1.3. Rappels sur la COVID-19

1.3.1. Nature de l'agent pathogène

Les coronavirus forment une famille de virus variés (Coronaviridae) qui peuvent infecter aussi bien l'homme que l'animal. Leur nom signifie "virus en couronne" et vient du fait qu'ils possèdent tous un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope **[26].**

1.3.2. Structure du SARS-CoV-2

La nucléocapside hélicoïdale formée de la protéine de capside(N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface : Spike(S), Hémagglutinine-Estérase (HE), les protéines de membrane (M) et d'enveloppe(E). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur du virus et permet son entrée dans la cellule. Elle a deux(02) sous-unités :**S1** qui contient le domaine de liaison au récepteur et **S2** qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire **[27,28].**

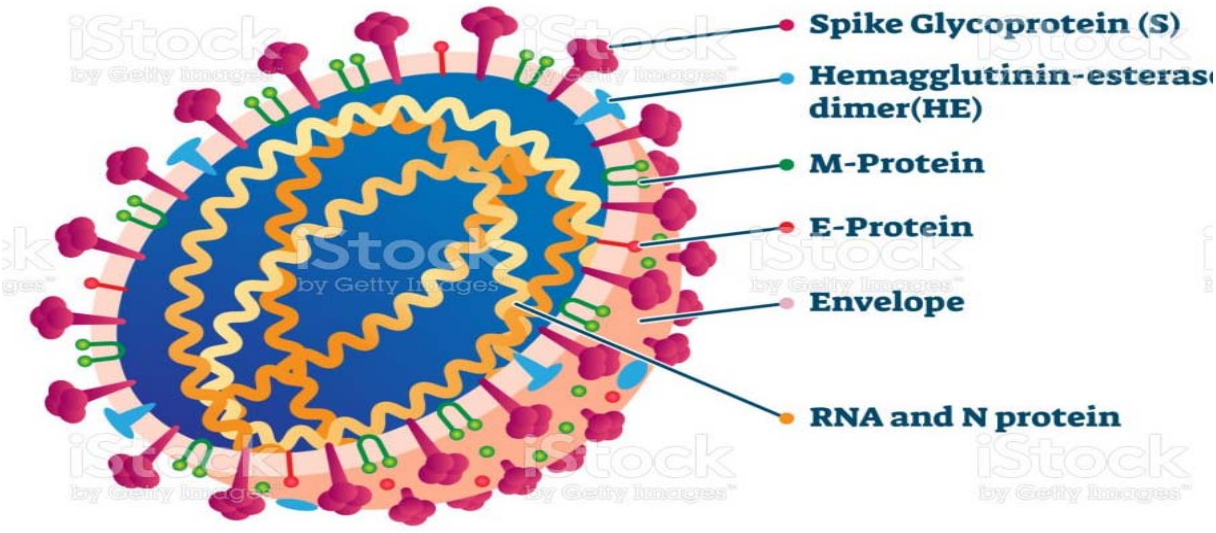


Figure 2: Structure du SARS-CoV-2 **[29]**

1.3.3. Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé d'orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux (02) poly-protéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capside (N) **[30].**

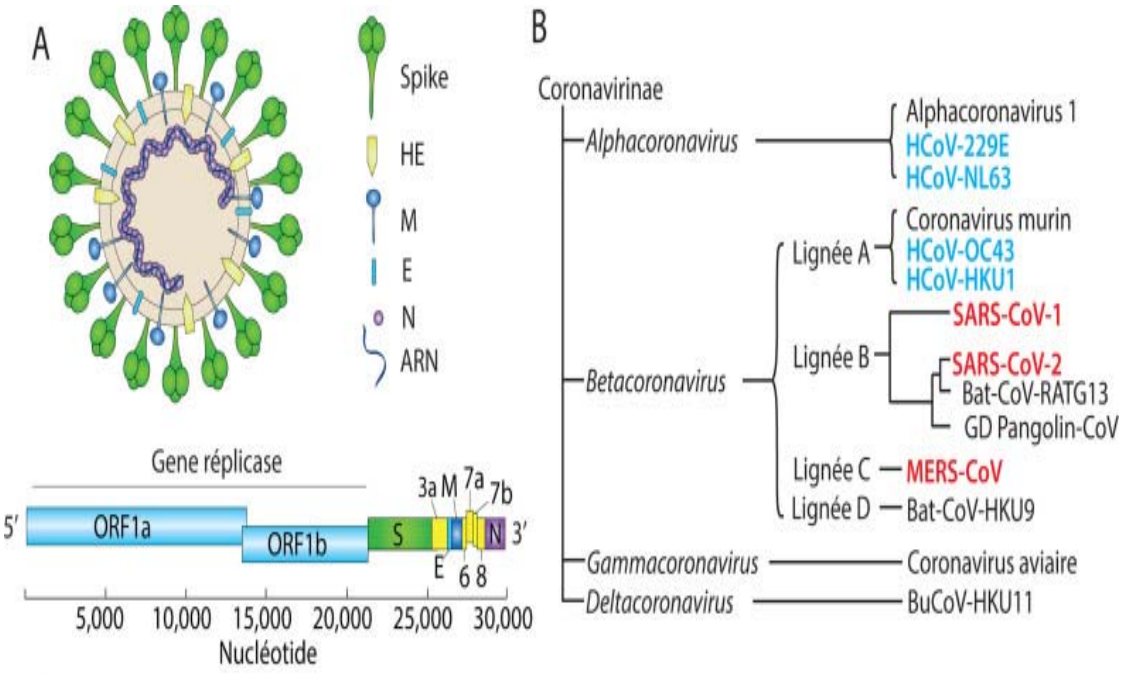


Figure 3: Génome du coronavirus [30].

Formes plus graves :

Jusqu'à présent, sept formes de coronavirus (CoV) ont été isolés chez l'homme. Parmi eux, trois sont graves :

- **SARS-CoV-1** (le bêta-coronavirus qui cause le Syndrome respiratoire aigu sévère, ou SRAS, identifié en Chine en 2002) **[31–33].**
- **MERS-CoV** (le coronavirus bêta qui provoque le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ou MERS découvert en 2012 en Arabie Saoudite) **[31–33].**

- **SARS-CoV-2** (responsable de la Covid-19) est pour la première fois identifié en Chine (Wuhan) en décembre 2019**.** Ce coronavirus a beaucoup de similitudes avec celui du SRAS (origine animale, identique génétiquement à 80%, responsable d'infections pulmonaires) mais aussi des différences notables pour les scientifiques au niveau de sa contagion. Il est contagieux dès le début des symptômes voire parfois en l'absence de symptômes alors que le SARS-CoV-1 l'était quelques jours après les premiers symptômes. Il existe aussi des formes bénignes et asymptomatiques du Covid-19 alors que le SARS-CoV-1 n'entraînait que des formes sévères **[31–33].**

1.3.4. Réservoir du virus

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV. Cependant, les lieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire (le pangolin) pour le SARS-CoV-2, un mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle) **[26,33,34].**

1.3.5. Transmission

- **Voies de transmission**

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de **gouttelettes respiratoires**. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus

puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes) **[26,33,34].**

- **Autres voies de transmission**

Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit **[26,35].**

1.3.6. Mutation du coronavirus

Les mutations et les variabilités génétiques du virus lui-même ont un impact critique sur les caractéristiques cliniques variables du COVID-19. Bien que le génome du SARS-CoV-2 soit plus stable que le SARS-CoV ou le MERS-CoV, il a un taux de mutation dynamique relativement élevé par rapport aux autres virus à ARN. Bien que la plupart des mutations du génome du coronavirus 2 soient soit délétères et rapidement purgées, soit relativement neutres, une petite proportion affectera les propriétés fonctionnelles et pourra modifier l'infectiosité, la gravité de la maladie ou les interactions avec l'hôte**.** La mutation du virus qui est actuellement préoccupante selon l'OMS est le variant Omicron **[22].**

1.3.7. Mortalité

Aujourd'hui, de nombreuses études fondées sur des méthodologies différentes et complémentaires estiment que, dans la plupart des pays, la mortalité du Covid-19 se situe entre 0,5 et 1 % **[36].**

1.3.8. Physiopathologie de la COVID-19

La COVID-19 est une maladie complexe, qui fait intervenir des phases virale, inflammatoire et thrombotique. La meilleure compréhension de chacune d'elles est fondamentale, puisqu'elle permettra de mieux les distinguer en pratique clinique, et de choisir la thérapeutique la plus adaptée à chaque situation **[22].**

a. Phase virale

- **Pénétration du virus dans la cellule hôte**

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine **[26,37–40].** Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus. En dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2) **[26,37–40].**

Il a été démontré que l'expression de l'ACE2 est largement distribuée dans les tissus humains, y compris les poumons, le foie, les reins et plusieurs organes du tube digestif [38] **.**

- **Cycle de réplication**

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux (02) poly-protéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication**.** Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la

formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication **[26,41,42].**

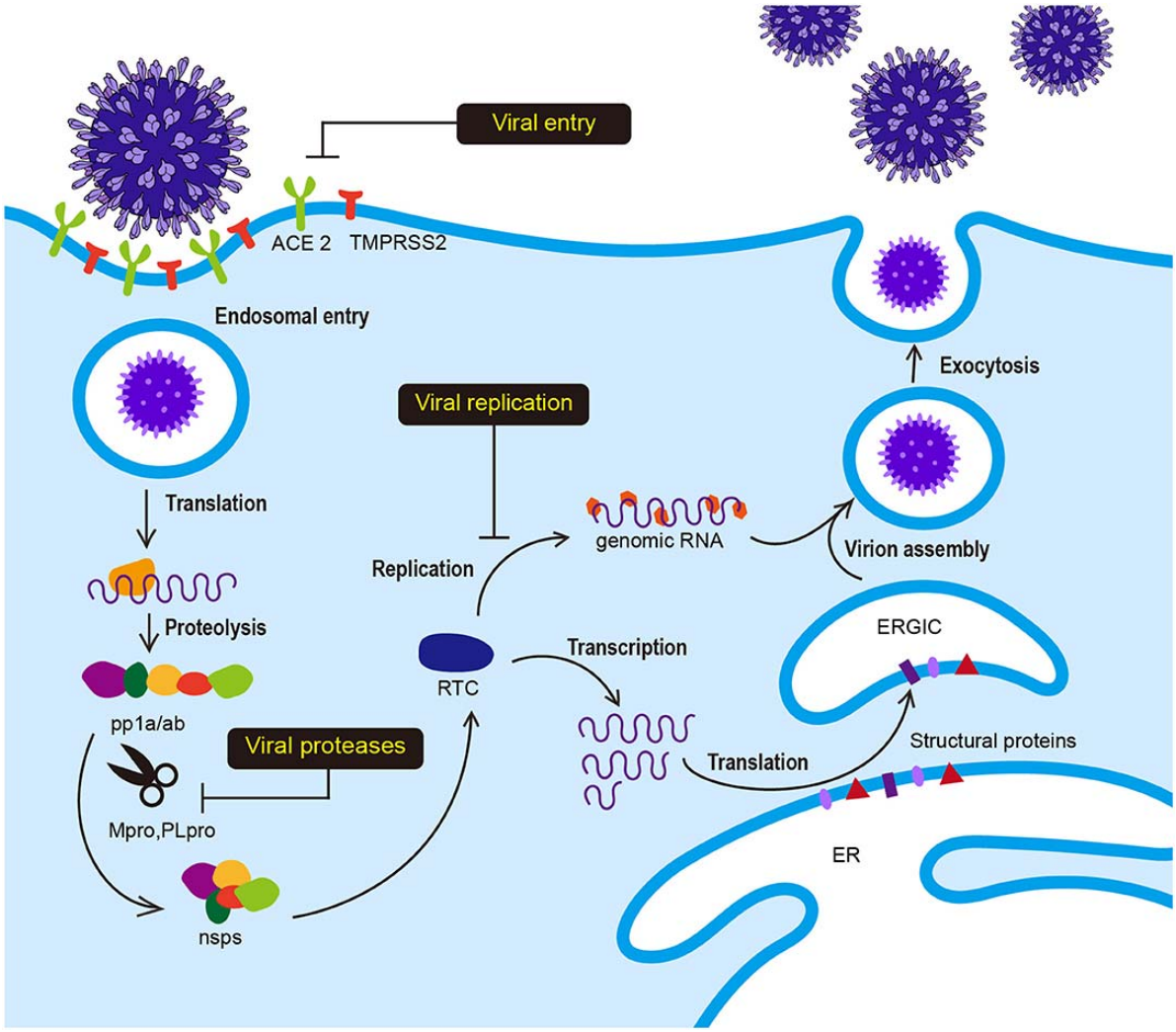


Figure 4: Cycle de réplication du Sars-COV-2 **[43]**

b. Phase inflammatoire

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit (08) jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire **[44].**

c. Phase thrombotique

Le schéma suivant résume les mécanismes conduisant à la formation de thrombus finrino-cruorique induite par l'infection au Sars-COV-2.

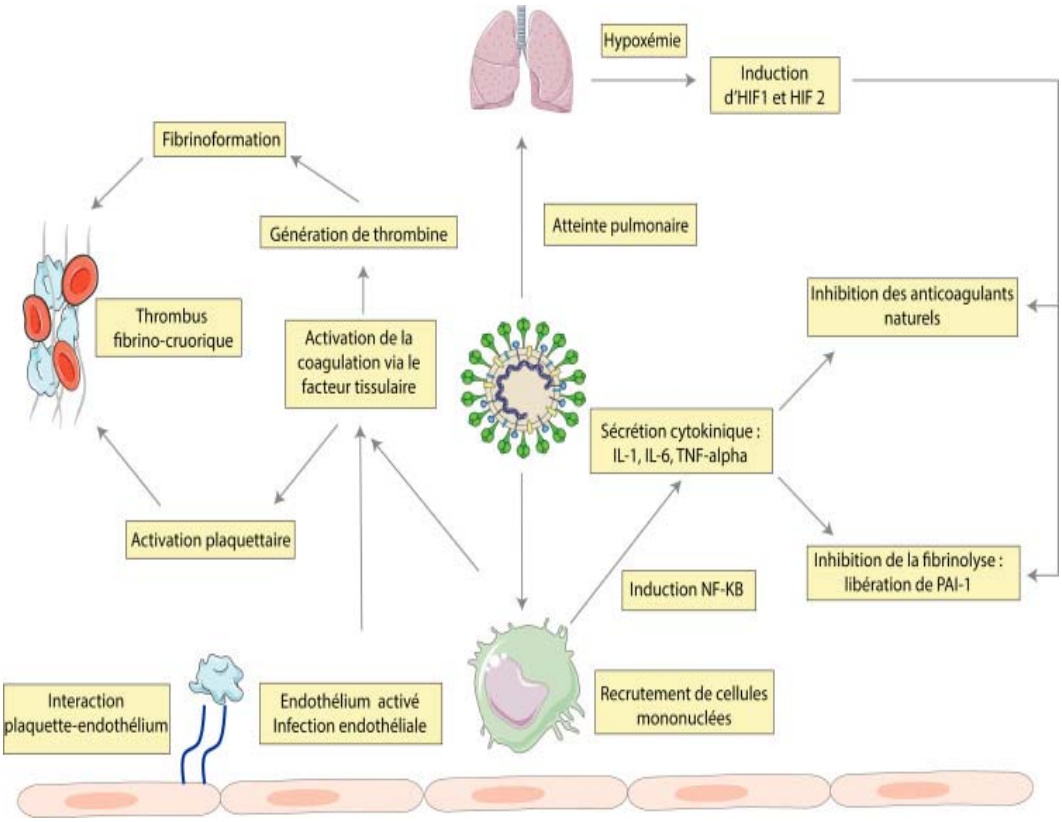


Figure 5: Mécanismes proposés de la coagulopathie liée à la COVID-19 **[30].**

d. Atteintes d'organes

- **Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires**

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA .L'analyse histologique des poumons infectés montrait des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique **[30] .**

- **Tropisme et lésions du tube digestif**

L'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, et le virus est détecté plus longuement dans les selles que sur les écouvillons nasopharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains [30] **.**

- **Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques**

Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématiés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée. De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) et l'expression d'ACE2 (essentiellement dans les voies biliaires) évoquent, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire **[26,45].**

- **Neuro-invasion et lésions neurologiques**

En dehors de rares cas d'encéphalites documentées à SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le LCR, il n'existe néanmoins à ce jour aucune preuve définitive d'un tropisme neurologique du virus, l'ACE2 étant faiblement exprimé dans le tissu cérébral. Pour autant, Li et al. proposent que le tropisme neurologique éventuel du SARS-CoV-2 puisse être responsable de l'anosmie/agueusie, d'une atteinte

neuromusculaire qui diminuerait l'efficacité de la toux, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui expliquerait l'absence de respiration spontanée observée chez plusieurs patients, et favoriserait les détresses respiratoires aiguës **[30] .**

- **Tropisme rénal et néphropathie**

L'ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients) **[26].** Le mécanisme d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé**.** Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire aiguë (s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel), des suffusions hémorragiques (à la manière des hantaviroses), quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les lésions glomérulaires étaient principalement des lésions de néphropathie pré-existante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombines intra-glomérulaires **[26].**

- **Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques**

En dépit de la forte prévalence d'évènements cardio-vasculaires (péricardite, myocardite, insuffisance cardiaque) et bien que l'ACE2 soit exprimée par les cellules cardiaques, aucune donnée autopsique ne soutient à ce jour le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine et aux USA **[26].**

- **Atteintes endothéliales**

Les cellules endothéliales expriment ACE2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothéline dans plusieurs organes (poumon, cœur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales. Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être liées à des lésions vasculaires **[26].**

- **Dérégulation glycémique**

En 2013, l'équipe de Chhabra K.H. et al. A montré que l'ACE2 était un important régulateur de la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline. La diminution de l'expression d'ACE2 induit par le SARS-CoV-2 pourrait donc, conduire à une dérégulation glycémique. Toutefois, dans le cas de la COVID-19, il existe de nombreux facteurs confondants qui participent au désordre glycémique. De plus, les autopsies réalisées chez les patients décédés de la COVID-19 ne retrouvaient aucune anomalie pancréatique **[30] .**

- **Tropismes divers**

Cutané : les manifestations cutanées décrites dans la COVID-19 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura, engelures, angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité. La présence de virus dans les lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée **[30] .**
Ophtalmologique : la présence de SARS-CoV-2 a été détecté dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoires (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles **[30] .**

1.3.9. Traitement de la COVID-19

- **Traitement curatif**
  - **But :**
    - Enrayer l'infection
    - Prévenir et traiter les complications
  - **Moyens** :

À ce jour, plusieurs médicaments ont été reconnus comme apportant un certain bénéfice contre la COVID-19. Ces médicaments font partie de deux familles : les antiviraux et les anticorps monoclonaux **[46] .**

- **Les antiviraux**

Le remdesivir (VEKLURY) n'est plus commercialisé en France depuis juillet 2021. Cependant les autorités sanitaires autorisent l'utilisation des stocks disponibles en établissements de santé aux seuls patients hospitalisés atteints de COVID-19 à variant Omicron et à risque élevé de forme grave, ayant des symptômes depuis moins de 5 jours **[46] .**

Le molnupiravir (LAGVERIO) a reçu un avis défavorable de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé pour manque de données convaincantes. Cet avis pourra être révisé si de nouvelles données favorables sont publiées **[46] .**

L'association nirmatrelvir/ritonavir (PAXLOVID) a obtenu, le 21 janvier 2022, une autorisation d'accès précoce dans le traitement de la COVID-19. Il est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave. Ce traitement doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes **[46] .**

- **Les anticorps monoclonaux contre la covid-19**

Ces anticorps, produits par biotechnologie, visent à bloquer l'action de SARS-CoV-2 sur les cellules cibles. Ils sont très sensibles aux mutations du virus et l'apparition d'Omicron en a rendu plusieurs inefficaces **[46]**.

Au 1er février 2022, trois (03) anticorps monoclonaux sont disponibles pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2. Aucun de ces produits n'est destiné à être utilisé en remplacement de la vaccination contre le SARS-CoV-2 **[46].**

- ✓ Le **RONAPREVE (casirivimab/imdevimab)** est une association de deux anticorps qui a eu en France une autorisation temporaire d'utilisation en mars 2021, pour certains patients à haut risque, au tout début de leur maladie, afin de limiter le risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Il semble qu'il soit peu efficace si l'administration est trop tardive (au-delà du 5e jour).Il est actif sur le variant Delta mais pas sur le variant Omicron **[46].**
- ✓ Le **EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)** est une association de deux anticorps monoclonaux, actifs sur le variant Delta et partiellement actifs sur Omicron. La protection immunitaire espérée est allongée d'autant, au moins jusqu'à 6 mois. Début février 2022, ce traitement est proposé pour la protection pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet, ou non éligibles à la vaccination et à très haut risque de forme sévère de COVID-19 **[46] .**
- ✓ Le **XEVUDY (sotrovimab)** est un anticorps monoclonal à double action : il empêche le virus d'infecter de nouvelles cellules et il favorise l'élimination des cellules déjà infectées. Il est disponible pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère .Il semble actif contre Omicron et doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 **[46] .**

- **Les autres médicaments destinés à prévenir le passage en soins intensifs**
  - ✓ La **dexaméthasone**
  - ✓ Le **tocilizumab (ROACTEMRA)** est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes recevant de la dexaméthasone et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.
  - ✓ L'**anakinra (KINERET)** est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes atteints de pneumonie nécessitant un supplément d'oxygène et qui risquent d'évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère **[46,47].**
- **Les médicaments qui n'ont pas montré d'efficacité**

  Parmi les substances dont les essais cliniques ont montré qu'elles n'avaient pas d'efficacité en cas de COVID-19 symptomatique, on peut citer :
  - ✓ divers antibiotiques, dont l'azithromycine ;
  - ✓ la vitamine D ;
  - ✓ l'hydroxychloroquine ;
  - ✓ l'ivermectine ;
  - ✓ le nitazoxanide ;
  - ✓ la chlorpromazine ;
  - ✓ la colchicine ;
  - ✓ la ciclosporine ;
  - ✓ les antiviraux lopinavir, ribavirine, favipiravir, oseltamivir et sofosbuvir ;
  - ✓ le clofoctol (l'essai en cours par l'institut Pasteur de Lille a été suspendu en décembre 2021) **[46] .**

Les études sur la fluvoxamine (un antidépresseur) continuent. Pour l'instant, il est impossible de se prononcer sur l'intérêt de cette substance **[46] .**

- **Indications**

PROTOCOLE AU BENIN

Tableau I: Synthèse des schémas thérapeutiques des molécules de covid-19 **[48]**

Schéma	Présentation	Posologie		Durée du Traitement
		Adulte	Enfant	
Traitementcurative	Hydroxychloroquine 200 mg comprimé	**1 comprimé toutes les12 heures** (à titre indicatif : 8h et 20h)	**5 mg / kg de poids toutes les 12 heures** (àtitre indicatif : 8h et20h)	10 jours
	Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé	**1 comprimé toutes les 12 heures** (à titreindicatif : 8h et 20h)	**5 mg / kg de poids toutes les 12 heures** (àtitre indicatif : 8h et 20h)	
	Azithromycine 250 mg comprimé	**1 comprimé toutes les 12 heures** (8h et 20h) le premier jour,ensuite 250 mg par jour à heure fixe (8h) du 2ème au 5ème jour	**15 mg /kg toutes les 12heures** (8h et 20h) le premier jour (J1), ensuite 7,5 mg/kg par jour du 2ème au 5ème jour (J2, J3, J4, J5)	5 jours
Protocole de sujet avec contre-indication ou intolérance à la chloroquine	Colchicine 1 mg comprimé	**½ comprimé toutesles 12h** (à titre indicatif : 8h, 20h)	**½ comprimé toutes les12h** (à titre indicatif : 8h, 20h)	21 jours NB : Ne pas associer L'Azithromycin
Protocole de groupe cible exposé	Hydroxychloroquine 200 mg comprimé **Ou**	**1 comprimé toutes les 12 heures** (à titre Indicatif : 8h, 20h)	**5 mg/kg toutes les 12heures** (à titre indicatif: 8h, 20h)	10 jours
	Phosphate de Chloroquine 250 mg Comprimé	**1comprimé toutes les12 heures** (à titre indicatif: 8h, 20h)	**5 mg/kg toutes les 12heures** (à titre indicatif: 8h, 20h)	10 jours
Traitement adjuvant	Vitamine C 1g comprimé	1 comprimé par jouren milieu de journée	Enfant < 7 ans : 250mg/j Enfant >7 ans : 500 mg/j	10 jours
	Zinc comprimé ou sachet	1 comprimé (ou 1 sachet) par jour à jeun 1 sachet à diluer dans un verre d'eau à distance des repas	Enfant < 6 ans 10mg /jEnfant > 6 ans 20mg/	10 jours
	Vitamine D gouttes	4000 UI/jour soit 10 gouttes à dans l'eau, la bouillie ou du jus de fruit. Si sujet déficient en Vitamine D, 100 000 UI ampoule buvable :1 ampoule par mois.	1200 UI/jour soit 3 gouttes à diluer dans l'eau, la bouillie ou du jusde fruit	10 jours

CRITERES DE GUERISON OU DE SORTIE

Pour les délais de contrôle en vue de déclarer la guérison et la sortie du patient, le décompte se fait à partir du premier jour du traitement **[48] .**

1) Sujets mis sous traitement sur la base du test de PCR+

- Contrôle PCR (-) à J7 et J9 : déclarer la guérison et faire la sortie en lui notifiant de finir le dernier jour du traitement
- Contrôle PCR (+) à J9 : Faire contrôle à J11 :
  - si résultat J11 négatif, refaire J13 après et si toujours négatif, déclarer la guérison et faire la sortie
  - si résultat J11 toujours positif, refaire le test J16 après, et si positif encore solliciter l'avis staff clinique traitement **[48] .**

2) Sujets mis sous traitement sur la base du TDR+

- Contrôle TDR (-) à J9 : déclarer la guérison et faire la sortie en lui notifiant de finir le dernier jour du traitement
- Contrôle TDR (+) à J9 :
  - rechercher une réinfection et reprendre la prise en charge
    - ✓ Si deux TDR (-) à J9, déclarer la guérison
    - ✓ Si TDR (+) à J9, prendre une décision au cours d'un staff clinique traitement **[48].**

3) Sujets mis sous traitement sur la base de symptômes (avec PCR (-) et TDR (+)

- Contrôle PCR (-) à J9 : déclarer la guérison et faire la sortie
- Contrôle PCR (+) à J9 :
  - Contrôle de qualité du PCR dans un autre laboratoire
  - Rechercher une réinfection et reprendre la prise en charge
    - ✓ Si deux PCR (-) à 48heures d'intervalle, déclarer la guérison
    - ✓ Si PCR (+) après deux contrôles, prendre une décision au cours d'un staff clinique **[48] .**

4) Sujets mis sous traitement sur la base du protocole de groupe cible exposé

- Constater la fin du traitement et déclarer la guérison **[48] .**

o **Traitement préventif**

Elle repose sur la **vaccination** et les **gestes barrières** :distanciation sociale (1mètre entre les individus),port de masque, lavage régulier des mains avec de l'eau et du savon pendant au moins 20 secondes (sans oublier les solutions hydroalcooliques très pratiques quand on ne peut pas se laver les mains), éviction de toucher les yeux, le nez ou la bouche quand les mains ne sont pas lavées, éviction de contact avec des personnes malades **[24].**

1.4. Rappels sur les vaccins anti-COVID-19

1.4.1. Cible antigénique

La majorité des vaccins ciblent la protéine Spike du virus (« protéine spicule » ou « protéine S »). Cette protéine est située à la surface de l'enveloppe du SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus- 2), et lui permet de se fixer à un récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2, présent sur les pneumocytes, entérocytes…) puis de pénétrer dans les cellules : son rôle dans l'infection est donc central. Diverses études ont montré que déclencher des anticorps neutralisants contre cette protéine permettait de protéger contre l'infection : elle est donc la cible de la plupart des vaccins développés en 2020 **[5].**

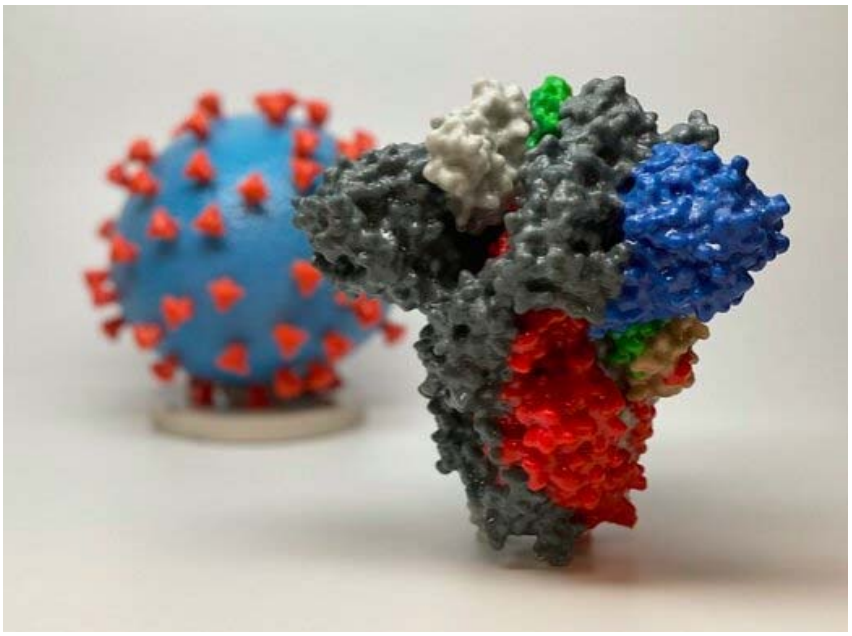


Figure 6: Au premier plan, représentation tridimensionnelle de la protéine spike (spicule) du SARS-CoV-2.

En arrière-plan, représentation 3D d'une particule virale, recouverte à sa surface de protéines spike (en rouge) **[49].**

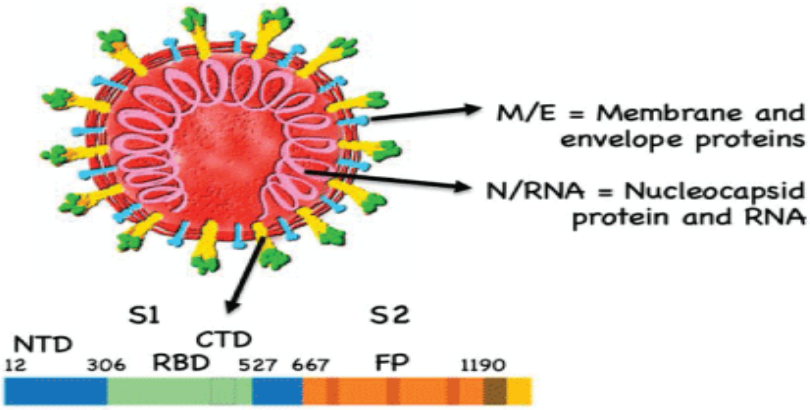


Figure 7: Représentation de la protéine S avec ses deux sous-unités (S1,S2) **[50]**

1.4.2. Types de vaccins contre la COVID-19

Les vaccins contre la COVID-19 sont répartis en deux (02) grands groupes :

- **Les vaccins basés sur le virus entier**

Il s'agit d'un virus entier (ici, le SARS-CoV-2), inactivé par de la propiolactone. C'est le cas du vaccin Coronavac des entreprises Sinovac **[5,51] .**



Figure 8: Vaccin Coronavac **[52]**

- **Les vaccins basés sur une protéine virale (ici, la protéine S) ou partie de la protéine**

Il s'agit des vaccins protéiques et particules pseudo-virales (molécules de protéines S agrégées), des vaccins à acide nucléique et des vaccins vecteurs viraux **[5,51].**

Certains sont basés sur la protéine (ou une partie) non modifiée, c'est le cas **des vaccins vecteurs viraux** développés par l'Université d'Oxford-**AstraZeneca** ZD1222, ChAdOx1-nCoV-19] et par l'Institut de Recherche Gamaleya [Gam-COVID-Vac, dit **Sputnik [5].**



Figure 9: Vaccin Vaxzevria (ASTRAZENECA) **[53]**

Les autres sont basés sur la protéine modifiée dans sa forme pré-fusion, par exemple les vaccins à ARNm développés par **Moderna** [Moderna COVID-19 Vaccine®, mRNA-1273] et par **Pfizer-BioNTech** [Comirnaty®, BNT162b2], le vaccin vecteur viral développé par **Janssen** Vaccines & Prévention (Johnson & Johnson) [Ad26.COV2.S] **[5,51]** devenu **Jcovden** le 28 avril 2022 **[54].**



Figure 10: Vaccin Janssen **[55]**



Figure 11: Vaccin Moderna **[56]**

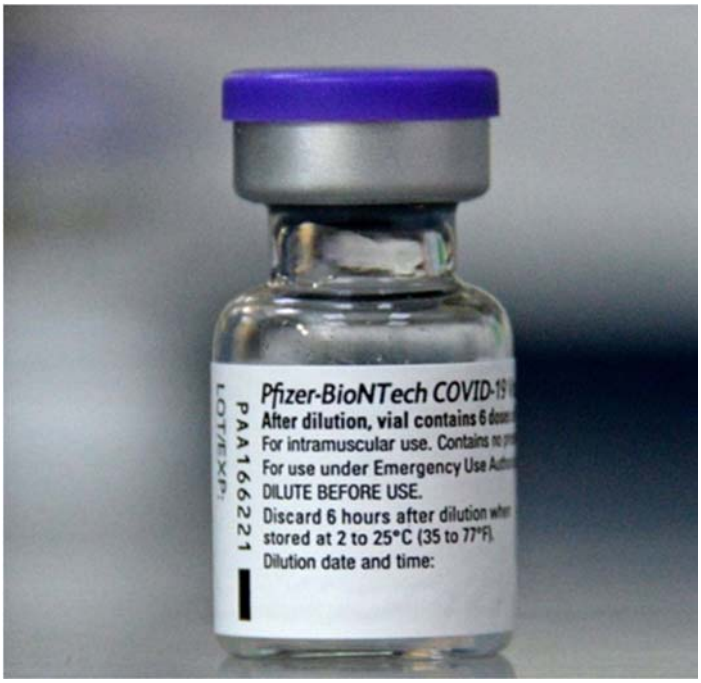


Figure 12: Vaccin Pfizer-BioNTech **[57]**

Au Bénin, cinq (05) vaccins étaient disponibles au moment de l'étude. Il s'agit des vaccins CORONAVAC (laboratoire Sinovac), JANSSEN (laboratoire Johnson-Jokhnson), VAXZEVRIA (laboratoire AstraZeneca), PFIZER-BIONTECH et SPIKEVAX (laboratoire Moderna**) [58] .**

1.4.3. Développement et autorisation conditionnelle de mise sur le marché

Il a suffi d'une année pour que des vaccins anti-Covid-19 soit développés et bénéficient d'une autorisation spéciale de mise sur le marché. Plusieurs raisons justifient une telle situation **[5].**

L'agent causal a été rapidement caractérisé, et s'est révélé relativement stable. Le 9 janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'OMS annonçaient la découverte d'un nouveau coronavirus, appelé 2019-nCoV, et présenté comme l'agent responsable des pneumonies notifiées à l'OMS le 31 décembre 2019 par la Chine. Dès le 10 janvier 2020 la séquence virale complète était rendue publique. Bien qu'il soit un virus à ARN, celui qui a rapidement été appelé SARS-CoV-2 est plus stable que le virus de la grippe ou du VIH par exemple. De ce fait, les vaccins développés à partir de séquences de virus isolés en janvier 2020 étaient toujours valides en décembre 2020 **[5].**

On disposait déjà de connaissances sur l'immunité anti-coronavirus. L'immunité contre les coronavirus avait été largement étudiée à l'occasion des alertes de 2002-2003 (émergence du SARS-CoV en Chine) et 2012 (émergence du MERS-CoV en Arabie Saoudite) [6]. Il avait été montré que le déclenchement d'une réponse contre la protéine S ou que l'injection d'anticorps neutralisants permettait d'obtenir une protection contre l'infection **[5].**

Aussi, des recherches antérieures déjà très poussées ont permis l'utilisation de plateformes vaccinales innovantes. Avant la pandémie de Covid-19, les plateformes de vaccination de types acides nucléiques et vecteurs viraux avaient déjà été largement étudiées contre le virus Zika, le virus de la rage et le VIH par exemple, mais aussi contre les coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV, sur des modèles animaux et dans des essais cliniques de phase 1 et 2. Un effort scientifique et financier sans précédent a été déployé **[5].**

Enfin, les essais cliniques ont été menés en un temps record. Dans le cadre de la pandémie, les différentes étapes du développement clinique des vaccins, permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des vaccins, se sont très rapidement

succédé, voire chevauchées, en accord avec les autorités réglementaires de santé. Les volontaires ont été rapidement recrutés et les objectifs quantitatifs de cas de Covid- 19 ont été rapidement atteints **[5].** Sans être dégradés, les processus de collecte et d'analyse des données et de vérification des vaccins ont été considérablement accélérés. La Food and Drug Agency (FDA) et l'Agence des médicaments européenne (EMA) ont créé des procédures pour accélérer ces étapes, sans déroger à la rigueur scientifique. Comme dans d'autres circonstances, les vaccins ne sont autorisés que lorsque les autorités indépendantes confirment leur qualité, leur sécurité et leur efficacité **[5].**

1.4.4. Mécanisme d'action et efficacité des vaccins

La notion d'efficacité ici englobe d'un côté la capacité du vaccin à réduire le nombre de cas symptomatiques de COVID-19 (que la forme soit bénigne ou sévère) ainsi que sa capacité à réduire le nombre de formes asymptomatiques et donc à réduire le risque de transmission dès que l'on est vacciné **[20].**

- **COMIRNATY de PFIZER-BioNTech**
  - **Mécanisme d'action** :

Ce vaccin a pour composant de base l'acide ribonucléique messager (ARNm), cette molécule permet la transcription d'une protéine virale (Protéine S, Spike). Ainsi lors de l'injection, l'ARNm intègre nos cellules. Dans le cytoplasme l'ARNm est traduit en protéines S et stimule aussi notre immunité innée. Les lymphocytes B développeront donc au contact de ces cellules, exprimant la protéine S, des anticorps neutralisants puis les lymphocytes B mémoire garderont les informations de production des anticorps en cas d'infection future (immunité acquise) **[20]** .

  - **Efficacité** :
    - 95% d'efficacité selon les études cliniques.
    - Plus de 90% d'efficacité sur la réduction des cas symptomatiques après deux doses.

L'efficacité sur la réduction des cas asymptomatiques est entre 80 et 90%[20].

- **SPIKEVAX ou Moderna COVID-19 Vaccine de Moderna**
  - **Mécanisme d'action :**

    Fonctionnement semblable au vaccin ARNm de PFIZER-BioNTECH **[20].**
    - **Efficacité** :
      - 94% d'efficacité selon les études cliniques.
      - Plus de 90% d'efficacité sur la réduction des cas symptomatiques après deux doses.
      - L'efficacité sur la réduction des cas asymptomatiques est entre 80 et 90% **[20].**
- **VAXZEVRIA (AZD1222) d'Oxford-Astra Zeneca**
  - **Mécanisme d'action** :

On utilise ici un virus non pathogène ou atténué, ne pouvant pas se répliquer, c'est le vecteur viral. Ici le vecteur viral est non réplicatif. Ces virus sont modifiés génétiquement, on y insère la protéine virale d'intérêt, ici la protéine S (Spike). Dès son injection dans l'organisme, le vecteur viral va contaminer les cellules hôtes et délivre son ADN ou ARN viral à celles-ci. La cellule hôte va produire les protéines virales Spike et les présenter comme antigènes, déclenchant la réponse immunitaire et la production d'anticorps par les lymphocytes en conséquence. Le vecteur viral utilisé pour ce vaccin est un adénovirus de chimpanzé **[20].**

- **Efficacité** :
  - 60% d'efficacité selon les études cliniques.
  - 80% d'efficacité sur la réduction des cas symptomatiques après deux doses (et plus de 90% contre les formes sévères après une dose) **[20].**

- **Vaccin JANSSEN**
  - **Mécanisme d'action** :

Semblable au fonctionnement du vaccin VAXZEVRIA d'ASTRA ZENECA, la différence réside dans le choix du vecteur viral qui ici est un adénovirus humain et non pas de chimpanzé **[20]** .

  - **Efficacité** :
    - 67% d'efficacité selon les études cliniques.
    - 65 % d'efficacité sur la réduction des cas symptomatiques (75% contre les formes sévères et 90% pour les hospitalisations).
    - L'efficacité sur la réduction des cas asymptomatiques est de 70% **[20].**

- **Vaccin CORONAVAC**
  - **Mécanisme d'action** :

Les particules virales se disséminent rapidement dans l'organisme, se multiplient et activent l'immunité innée puis l'immunité adaptative, comme lors de l'infection naturelle. Les réactions inflammatoires locales sont rares et sont liées plus au volume injecté qu'à la composition du vaccin. L'infection est habituellement non apparente. Elle peut être accompagnée de symptômes systémiques atténués (ex. : fièvre, malaises, éruption) après la période nécessaire à la réplication virale (5 jours en moyenne) **[5].**Le temps nécessaire à l'induction d'anticorps (de 2 à 3 semaines) reflète la durée de différenciation des lymphocytes B dans la rate et les ganglions **[5].**

  - **Efficacité**

Son efficacité est de de 51 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2, de 100 % contre les formes graves de la COVID-19 et de 100 % contre les hospitalisations, 14 jours après l'administration de la deuxième dose **[59].**

1.4.5. Schéma vaccinal

Tableau II: Schéma vaccinal anti-covid-19 **[60]**

VACCINS	NOMBRE DE DOSE	SITE D'ADMINISTRATION	INTERVALLE D'ADMINIS-TRATION	CIBLES
CORONAVAC (Sinovac)	**02**	**IM** (deltoïde gauche)	**04 Semaines**	**≥ 18 ans**
VAXZEVRIA (Astra Zeneca)	**02**	**IM** (deltoïde gauche)	**08 Semaines**	**≥ 18 ans**
JANSSEN (Johnson-Johnson)	**01**	**IM** (deltoïde gauche)	**Pas de rappel**	**≥ 18 ans**
PFIZER-BIONTECH	**02**	**IM** (deltoïde gauche)	**04 Semaines**	**≥ 12 ans**
Spikevax (Moderna)	**02**	**IM** (deltoïde gauche)	**04 Semaines**	**≥ 18 ans**

1.4.6. Contre-indications à la vaccination

- **Vaccin Coronavac :**
  - Hypersensibilité à l'un des composants
  - Fièvre (température supérieure à 37,8°C),
  - Maladies infectieuses aiguës, poussées de maladies chroniques **[60]**
- **Vaccin d'AstraZeneca :**
  - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du vaccin.
  - Traitement en cours à l'héparine (héparine non fractionnée ou à bas poids moléculaire).
  - Antécédent de thrombose veineuse et/ou artérielle majeure accompagnée d'une thrombocytopénie après l'administration de vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19.
  - Antécédent de thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) avec thrombocytopénie ou une thrombocytopénie induite par l'héparine **[60].**
- **Vaccin Janssen :**
  - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
  - Syndrome de fuite capillaire **[60]**

- **Vaccin Pfizer-BioNTech :**
  - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
  - La grossesse < 16 Semaines d'aménorrhée.
  - Effets indésirables ayant nécessité une hospitalisation, une prolongation de l'hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou ayant entrainé des séquelles **[60]**
- **Vaccin de Moderna**
  - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients **[61] .**

1.4.7. Stratégie vaccinale

La stratégie mondiale de vaccination contre la Covid-19 instaurée par l'OMS vise à vacciner 40% des personnes dans tous les pays à la fin de l'année 2021 et 70% au milieu de 2022. Elle est basée sur trois principes :

- Liberté
- Gratuité de la vaccination
- Vaccination non obligatoire mais prioritaire du personnel de santé et des personnes à risque **[62].**

Aux Etats-Unis, la stratégie fixe, avancée et mobile sont mises en œuvre pour atteindre une plus grande couverture vaccinale. De plus, depuis septembre 2021, la vaccination est rendue obligatoire pour les salariés des secteurs privés et publics dans le but de renforcer la lutte contre la Covid-19 **[63] .**

En France, la vaccination est ouverte au grand public et obligatoire pour certaines professions **[64].**

Au Bénin, les stratégies fixes, mobiles et avancées sont mises en œuvre. Une campagne de vaccination accélérée de deux mois a démarré depuis le 14 novembre 2021 sur le territoire national en vue d'atteindre une plus grande couverture vaccinale. Les personnes guéries de la Covid-19 après admission dans un centre de prise en charge peuvent se faire vacciner 21 jours à compter de la date de leur dernier contrôle négatif **[65].**

1.4.8. Couverture vaccinale anti-COVID-19

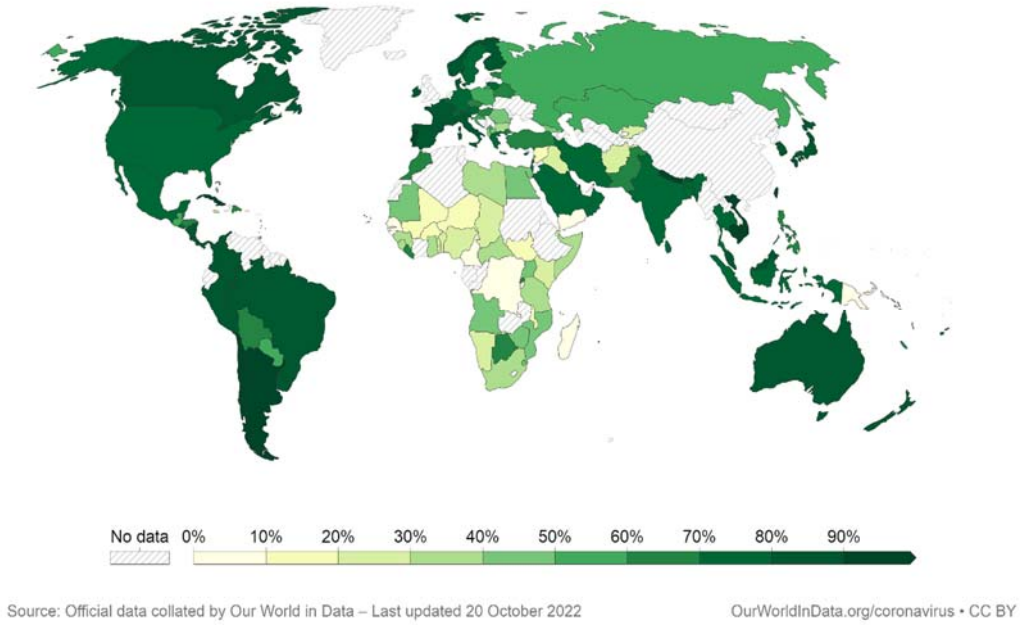


Figure 13: Couverture vaccinale anti-COVID-19 dans le monde en octobre 2022. [66]

A la date du 20 octobre 2022, la plupart des pays développés ont atteint une couverture vaccinale de plus de 50%. En Afrique la couverture vaccinale contre la Covid-19, déjà faible par rapport au reste du monde, stagne**.** Au 16 octobre 2022, seulement 24% de la population du continent a été entièrement vaccinée, contre 64% au niveau mondial, estime l'OMS-Afrique **[66].**Trois pays (Maurice, Seychelles, Liberia) sur 54 ont atteint l'objectif fixé au niveau mondial par l'OMS à 70% de vaccinés, un pourcentage auquel le Rwanda est également sur le point d'accéder en octobre 2022. L'OMS rappelle que la difficulté d'obtenir des doses avait freiné la vaccination sur le continent africain en 2021, mais ajoute que ces problèmes sont maintenant « largement résolus ». Au Bénin , 24,7% de la population a reçu au moins une dose de vaccin anti-COVID à la date du 20 octobre 2022 **[66].**

1.4.9. Définition de cas de MAPI à la COVID-19.

Tableau III: Définition de cas de MAPI selon la Brighton collaboration **[67]**

MAPI Justification à inclure comme MAPI (1, 2, 3, 4 et/ou 5)	État de la définition de cas de Brighton
MAPI inclues parce qu'elles sont vues avec la maladie COVID-19 3,4.	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Publié
Syndrome inflammatoire multi-systémique (enfants & adultes)	Publié
1-Myocardite / péricardite 2-Autres formes de lésions cardiaques aiguës, y compris les arythmies, insuffisance cardiaque, coronaropathie, infarctus du myocarde, cardiomyopathie de stress	1-Soumis 2-Aucune définition de cas de Brighton à développer
Trouble de la coagulation (comprend : troubles thrombotiques, troubles hémorragiques)	Thrombose presque terminée ; un groupe de travail sur les troubles de la coagulation sera formé
Anosmie-agueusie	Groupe de travail à former
Engelures	Groupe de travail à former
Érythème polymorphe	
Vascularite cutanée à un seul organe	Publié
Lésion rénale aiguë	Critères de laboratoire publiés(voir *)
Atteinte hépatique aiguë	Critères de laboratoire publiés (voir #)
Pancréatite aiguë	
Rhabdomyolyse	
Thyroïdite subaiguë	
AESI inclus parce qu'ils ont une association prouvée ou théorique avec la vaccination en général	
Anaphylaxie 1,2	Publié
Thrombocytopénie1, 2, 3,4	Publié
Convulsion généralisée1, 2	Publié
Encéphalomyélite aiguë disséminée4	Publié
Syndrome de Guillain Barré3, 4	Publié
AESI inclus parce qu'ils ont une association prouvée ou théorique avec une ou plusieurs plateformes de vaccins spécifiques	
Arthrite aseptique aiguë VSV-Ebola	Publié
Méningite aseptique Vaccins vivants	Publié
Encéphalite / Encéphalomyélite Vaccins vivants	Publié
Paralysie du nerf facial périphérique idiopathique Intranasal EColi Vaccin adjuvant avec une toxine labile à la chaleur	Publié
Maladie aggravée associée au vaccin 1 (rougeole/VRS inactivé au formaldéhyde), 2 (dengue chimérique de la fièvre jaune), 5 (SRAS/MERS-CoV)	Publié

[1] Association prouvée avec la vaccination englobant plusieurs vaccins différents

[2] Association prouvée avec le vaccin qui pourrait théoriquement être vraie pour les nouveaux vaccins COVID-19

[3] Préoccupation théorique basée sur l'immuno-pathogenèse de la maladie de type sauvage

[4] Préoccupation théorique liée à la réplication virale au cours d'une maladie de type sauvage

[5] Inquiétude théorique car elle a été démontrée dans un modèle animal avec ≥ 1 plateforme vaccinale **[67]**

Insuffisance rénale aiguë - définition consensuelle internationale proposée par le groupe de consensus d'experts sur l'amélioration des résultats mondiaux des maladies rénales* **[67] :*

- Augmentation de la créatinine sérique de ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 umol/l) en 48 heures ; OU
- Augmentation de la créatinine sérique à ≥ 1,5 fois la valeur initiale, connue ou présumée s'être produite au cours des 7 jours précédents OU
- Volume d'urine ≤0,5 ml/kg/heure pendant 6 heures **[67]**

 # Atteinte hépatique aiguë - définition telle qu'utilisée dans la majorité des publications sur la COVID-19 (mais pas de consensus international) **[67]** :*

- > 3 fois l'élévation au-dessus de la limite supérieure normale pour les transaminases OU
- •> Élévation de 2 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale pour la bilirubine sérique totale ou la GGT (gamma glutamyl-transférases) ou l'ALP (phosphatases alcalines) **[67]** .

1.4.10. Cas d'échec de vaccination

Un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins **[68]:**

- 14 jours suivant l'injection de la deuxième dose des vaccins ARNm Moderna ou Comirnaty (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-CoV-2, symptomatique ou non, prouvée biologiquement **[68]** ;

  OU
- 21 jours suivant l'injection de la deuxième dose du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-CoV-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement) ou de la dose unique du vaccin de Janssen **[68].**

  OU
- Pour le cas particulier des patients ayant un schéma hétérologue, 14 jours suivant l'injection de la dose de rappel effectuée avec un vaccin ARNm (Moderna ou Comirnaty) chez un patient ayant bénéficié d'une première dose vaccinale par Vaxzevria **[68] .**

NB : Les délais considérés pour les schémas et échecs vaccinaux détaillés ci-dessus peuvent différer des délais considérés pour le "Passe Sanitaire" permettant d'attester d'un schéma vaccinal complet, en raison d'objectifs différents **[68].**

Les cas d'échecs vaccinaux dits "graves" sont les échecs vaccinaux ayant entrainé une mise en jeu du pronostic vital ou ayant conduit au décès, ainsi que les hospitalisations qui ne sont pas dues à la surveillance en lien avec des comorbidités sans signes d'aggravation de la maladie **[68].**

1.4.11. Effets indésirables des vaccins anti-COVID-19 répertoriés dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP)

Nous allons spécifiquement développer les effets secondaires répertoriés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque vaccin.

- **Vaccin Coronavac**

Très fréquents (≥10%) :

- Réactions au site d'injection : douleur
- Réactions systémiques : céphalées, asthénie **[60]** .

Fréquents :

- Réactions au site d'injection : gonflement, prurit, érythème, induration
- Réactions systémiques : fatigue, myalgie, arthralgie, toux, frissons, prurit, nausée, diarrhée, perte d'appétit, douleur abdominale, rhinorrhée, mal de gorge, congestion nasale **[60].**

Peu fréquents :

- Réactions au site d'injection : brûlure, hypoesthésie
- Réactions systémiques : vomissements, hypersensibilité, fièvre, tremblements, éruptions cutanées érythémateuses, œdème, étourdissement, somnolence **[60].**

Rares : Bouffées de chaleur, œdème des paupières, congestion conjonctivale, épistaxis, hyposmie, spasmes musculaires, hoquet, distension abdominale, constipation, tension artérielle élevée **[60]** .

Tableau IV: Récapitulation des effets indésirables du Janssen **[69]**

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥1/10)**	**Fréquent (≥1/100 et <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100)**	**Rare (≥1/10 000 et <1/1000)**	**Très rare (< 1/10 000)**	**Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée surla base des données disponibles)**
Affections hématologiques et du système lymphatique				Lymphadénopathie		Thrombocytopénie Immunitaire
Affections du système immunitaire				ersensibilité[a]; urticaire		Anaphylaxie[b]
Affections du système nerveux	Céphalée		Tremblement; Sensation vertigineuse; Paresthésie	Hypoesthésie	Syndrome de Guillain-Barré	
Affections del'oreille et du Labyrinthe				Acouphènes		
Affections vasculaires				mboembolie veineuse	Thrombose associée à une thrombocytopénie	lrome de fuite capillaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux	Eternuement;douleur oropharyngée			
Affections gastro- intestinales	Nausées		Diarrhée	Vomissements		
Affections de lapeau et du tissu sous-cutané			Rash; hyperhydrose			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Arthralgie	Faiblesse musculaire ; extrémités douloureuses ; Dorsalgie			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ; douleur au site d'injection	Fièvre ; érythème au site d'injection ; gonflement au site d'injection ; frissons	Asthénie;malaise			

Tableau V : Les effets indésirables du vaccin d'AstraZeneca **[70]**

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥1/10**	**Fréquent (≥1/100 et <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100**	**Rare (≥1/10 000 et <1/1000) <1)**	**Très rare (< 1/10 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée surla base des données disponibles)**
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie	Lymphadénopathie			Thrombocytopénie Immunitaire
Affections du système immunitaire						Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit			
Affections du système nerveux	Céphalée		Etourdissements, somnolence, léthargie	Paralysie faciale	Syndrome de Guillain-Barré	
Affections vasculaires					Syndrome Thrombotique Thrombocytopénique	drome de fuite Capillaire, thrombose des veines et sinus cérébrovasculaires
Affections gastro- intestinales	Nausées	Vomissement Diarrhée	Douleurs abdominals			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhydrose, prurit, éruption cutanée, urticaire			Angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Arthralgie	Extrémités douloureuses	Spasme musculaire ;			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	douleur au site d'injection, chaleur,prurit, ecchymose au site d'injection, Fatigue,malaise Fièvre, ; gonflementau site d'injection, erythème,maladie pseudogrippale,asthénie					

Tableau VI: Les effets indésirables du vaccin Comirnaty de Pfizer **[71]**

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu frequent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée(ne peut être estimée sur la base des données disponible)
Affections hématologiqueset du système Lymphatique			Lymphadénopathie			
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire, angio-œdème)			Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit			
Affections psychiatriques			Insomnies			
Affections du système nerveux	Céphalées		Léthargie	Paralysie faciale périphérique aiguë [c]		Paresthésie; Hypoesthésie
Affections cardiaques					Myocardite; Péricardite	
Affections gastro- intestinales	Diarrhée	Nausées; vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhydrose, Sueurs nocturnes			Érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies; myalgies		Douleur dans les extrémités			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ; gonflement au site	Rougeur au site d'injection	Asthénie ; Malaise ; prurit au site d'injection			Gonflement étendu d'un membre vacciné ; gonflement du visage

Tableau VII: Les effets indésirables du vaccin Moderna **[72]**

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu frequent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiqueset du système lymphatique	Lymphadénopathie					
Affections du système immunitaire				Paralysie faciale périphérique aigue		Anaphylaxie Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées		Léthargie	Paralysie faciale périphérique Aiguë [c]		Paresthésie; Hypoesthésie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée				
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies; myalgies	Douleur au site d'injection				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Nausée, vomissements					

1.5. Le traitement des MAPI

Le traitement des MAPI est essentiellement symptomatique basé sur la prise en charge correcte des différents symptômes présentés par le patient **[73].**

- **But :** variable en fonction du cas de MAPI présenté par le patient **[73] .**
- **Moyens [73] :**

Médicaux : oxygénothérapie, antalgiques, antihypertenseurs, vasoconstricteurs, hémostatiques, culots globulaires, concentrés plaquettaires, plasma frais congelé, antithrombotiques, anti-inflammatoires stéroïdiens, antirétroviraux, solutés de remplissage

Chirurgicaux : dérivation ventriculopéritonéale,

Physiques : kinésithérapie **Indications :**

Nous aborderons les effets indésirables les plus fréquents et le choc anaphylactique.

- Effets indésirables les plus fréquents : en cas de fièvre et/ou de douleurs, nous conseillons de privilégier l'utilisation du paracétamol à la dose la plus faible et le moins longtemps possible **[73]**:

  • > 10 kg et ≤ 33 kg : 15mg/kg/6 heures et 60mg/kg/jour maximum, sans dépasser 2g/jour

  • > 33 kg et ≤ 50 kg : 15mg/kg/6 heures et 60mg/kg/jour maximum, sans dépasser 3g/jour

  • > 50 kg avec facteurs de risque additionnels d'hépatotoxicité : 1g /6 heures sans dépasser 3g/jour

  • > 50 kg sans facteurs de risque additionnels d'hépatotoxicité : 1g /6 heures sans dépasser 4g/jour **[73] .**

En cas de choc anaphylactique :

- Traitement immédiat : injection précoce de l'adrénaline en intramusculaire à 0,01 mg/kg de poids avec un maximum de 0,5 mg d'adrénaline, dans le tiers moyen de la cuisse, au niveau de la face antérolatérale **[74–76]**
- Traitement complémentaire à l'administration précoce d'adrénaline par voie intramusculaire **[74–76]** :
  - assurer la liberté des voies aériennes : position de Trendelenburg si instabilité hémodynamique ou malaise, position demi-assise en cas de détresse respiratoire, position latérale de sécurité en cas de troubles de la conscience **[74–76]**
  - Une oxygénothérapie à fort débit **[74–76]**
  - En fonction des symptômes, un remplissage veineux (en cas d'instabilité cardiovasculaire après la 1ère injection d'adrénaline avec

du sérum salé isotonique) et/ou des aérosols de bronchodilatateurs (en cas de bronchospasme) **[74–76]**

- En 3ème ligne des corticoïdes **[74–76]**
- Surveillance du patient avec scope et mise en place systématique d'une voie veineuse **[74–76]**

- **Surveillance** :clinique et paraclinique, à adapter au cas de MAPI **[73].**

1.6. Rappels sur les méthodes d'imputabilité

- **Définition :** En Pharmacovigilance, l'imputabilité est l'évaluation clinique systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un événement indésirable et l'administration d'un médicament **[77–79].**
  - Intérêt [**77–79**] :
    - Classer un événement indésirable comme étant un effet indésirable
    - Examiner de façon approfondie la relation causale (recherche d'une preuve)
    - Déclencher un Signal : quantifier l'impact de cet effet indésirable sur la santé publique
    - Constituer un support scientifique pour une prise de décision
    - Assurer la reproductibilité afin de permettre aux utilisateurs d'une même méthode de parler le même langage.
    - Échanger les données entre les différents centres
    - Publier des articles Scientifiques
  - Eléments à prendre en considération **[77–79]**
    - Physiopathologie de la maladie
    - Les différentes étiologies de cette maladie
    - Le mécanisme d'action du médicament
    - Les données pharmacocinétiques du médicament.
  - Méthodes d'imputabilité

Tableau VIII: Types de méthodes d'imputabilité **[77]**

Types de méthodes	Description Approche	Avantages Inconvénients	Reproductibilité	Exemples de Méthodes
Jugement d'experts	Expert apporte son jugement Sur le cas observé	Approche Subjective Non standardisée	Non	Analyse classique du clinicien
Probabilités	Théorème de Bayes : probabilité conditionnelle (incidence maladie avec ou sans médicament + critères imputation)	Utilisation en routine impossible	Oui Gold Standard	Méthode Bayésienne
Algorithmes	Arbres de décision : appui sur des critères de jugement	Simplicité Standardisée Utilisation en routine possible	Dépend de la fiabilité et de la validité des critères	Emanuelli Venulet Kramer Naranjo **Française OMS**

Tableau IX: Pays d'utilisation des méthodes d'imputabilité **[77]**

Méthodes	**Pays**	**Pourcentage**
OMS	Singapour Bulgarie Canada Argentine Chili Colombie Suède Ukraine Turquie Autriche Uruguay Brésil Israël Croatie Islande Iran Suisse Malaisie Allemagne Cuba Sri Lanka Tanzanie	**73.3**
OMS et Naranjo	Serbie	**3.3**
OMS et Karch Lasagna	Nouvelle Zélande	**3.3**
Naranjo	Mexico	**3.3**
Méthode Française	Algérie Tunisie Maroc	**10**
Karch Lasagna	Espagne	**3.3**
Aucune Méthode	Irlande	**3.3**
Total	30	**100**

- **Méthode de l'OMS**

L'algorithme de causalité révisé de l'OMS est axé sur deux (02) questions essentielles **[18] :**

« Y a-t-il dans la littérature une (des) preuve(s) que ce(s) vaccin(s) puisse(nt) provoquer l'événement notifié s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ? et « L'événement a-t-il eu lieu dans un intervalle de temps plausible après l'administration du vaccin ?

L'évaluation du lien de causalité comprend quatre étapes **[18]**:

- Étape 1. Éligibilité : pour décider si le cas de MAPI répond aux critères minima d'évaluation du lien de causalité tels que présentés ci-après.
- Étape 2. Liste de contrôle : pour analyser systématiquement les informations disponibles et pertinentes afin d'examiner les causes possibles de la MAPI.
- Étape 3. Algorithme : pour orienter vers la causalité en utilisant les informations réunies dans la liste de contrôle.
- Étape 4. Classement : pour caractériser le lien de la MAPI avec le vaccin/la vaccination sur la base de l'orientation déterminée par l'algorithme **[18]**.

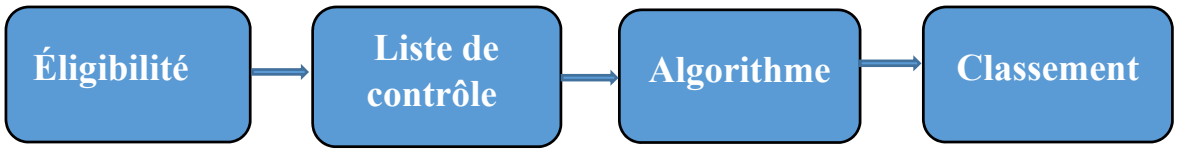


Figure 14: Etapes de la méthode d'imputabilité de l'OMS **[18]**

Étape 1 : Éligibilité

Cela peut paraître évident, mais pour effectuer une évaluation du lien de causalité, il faut d'abord confirmer que le vaccin a été administré avant que l'événement se produise. Pour cela, il faut demander un historique aux acteurs concernés afin de déterminer avec précision quand ont eu lieu la vaccination et le déclenchement de signes et/ ou symptômes éventuels en lien avec l'événement évalué **[18]**.

Il est également essentiel de confirmer le « diagnostic » de la MAPI notifiée.

Un diagnostic valide peut être un signe clinique, un symptôme, un résultat anormal de laboratoire ou une maladie avec des précisions claires sur son déclenchement. Le diagnostic devrait également répondre à une définition de cas normalisée pour le processus pathologique évalué **[18] .**Il est préférable d'adopter les définitions de cas de la Brighton Collaboration quand elles sont disponibles. À défaut, on peut adapter les définitions de cas publiées dans la littérature médicale, les lignes directrices nationales ou la pratique clinique locale. Si l'événement notifié n'est pas conforté par un diagnostic valide, il peut être impossible de classer correctement la MAPI et des informations supplémentaires doivent être collectées afin d'obtenir un diagnostic valide ou de clarifier la définition de l'événement dont la causalité est évaluée par rapport à une vaccination donnée **[18]**.

Il importe également de noter que le processus révisé concerne l'évaluation du lien de causalité d'un cas de MAPI individuel avec un vaccin particulier. Cependant, dans le cas où plusieurs vaccins sont administrés simultanément, une évaluation du lien de causalité peut être réalisée en prenant en compte chacun d'eux séparément **[18].** Si une MAPI est notifiée et qu'il s'avère qu'elle ne répond pas aux critères d'éligibilité parce que l'information ne semble pas adéquate, il importe d'essayer de collecter davantage d'informations pour s'assurer que le cas remplisse les critères d'éligibilité **[18]**. En outre, tous les cas notifiés (y compris ceux qui ne répondent pas aux critères d'éligibilité) pourraient être conservés dans un répertoire (de préférence sous forme électronique) afin de pouvoir être évalués

s'il s'y ajoutait d'autres informations par notification de cas similaires, nouveaux éléments dans la littérature, ou par l'analyse périodique de bases de données. Lorsque cette étape est achevée avec succès, les personnes chargées de l'analyse définissent la « question de causalité : Le vaccin/la vaccination a-t-il/elle causé ? (l'événement à analyser à l'étape 2) **[18]**.

Étape 2 : Liste de contrôle

La liste de contrôle contient des éléments servant à guider l'évaluateur ou le comité de personnes chargé de réunir des preuves pour étudier le cas. Elle est conçue pour rassembler des informations sur les liens entre la MAPI, la vaccination et le patient dans les domaines essentiels suivants **[18]** :

- Existe-t-il une preuve en faveur d'autres causes ?
- Existe-t-il une association connue avec le vaccin/la vaccination dans la littérature médicale ? Dans l'affirmative, l'événement en cours d'évaluation s'est-il produit dans un intervalle de temps approprié et, si c'est le cas, était-il associé avec le produit vaccinal, une erreur de vaccination ou l'anxiété due à la vaccination ?
- Existe-t-il une preuve solide à l'encontre d'un lien causal ?
- Autres facteurs justifiant le classement (par exemple, taux de référence de l'événement, état de santé présent et passé, facteurs de risque potentiels, traitement, plausibilité biologique, etc.) **[18] .**

Tableau X: Liste de contrôle de l'évaluation du lien de causalité **[18]**

I. Existe-t-il une preuve forte en faveur d'autres causes ?	O N IN SO	Remarques
Un examen clinique du patient ou des tests de laboratoire confirment-ils une autre cause ?	□ □ □ □	
II. Existe-t-il un lien causal connu avec le vaccin ou la vaccination ?		
Produit(s) vaccinal (aux)		
Existe-t-il dans la littérature des données factuelles indiquant que ce(s) vaccin(s) peut provoquer l'événement notifié même s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ?	□ □ □ □	
Un test spécifique a-t-il démontré le lien causal avec le vaccin ou un de ses composants ?	□ □ □ □	
Erreur de vaccination		
A-t-on constaté une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations d'utilisation du vaccin (par exemple, utilisation au-delà de la date de péremption, receveur non adéquat, etc.) ?	□ □ □ □	
Le vaccin (ou tout autre composant) a-t-il été administré de manière non stérile ?	□ □ □ □	
L'aspect physique du vaccin (par exemple, couleur, turbidité, présence de substances étrangères, etc.) était-il anormal au moment de l'administration ?	□ □ □ □	
Une erreur dans la constitution/la préparation du vaccin a-t-elle été commise par le vaccinateur (par exemple, mauvais produit, mauvais diluant, mélange inadéquat, remplissage de la seringue inapproprié, etc.) ?	□ □ □ □	
Une erreur a-t-elle été commise dans la manipulation du vaccin (par exemple, rupture de la chaîne du froid pendant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination, etc.) ?	□ □ □ □	
Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte (par exemple, dose incorrecte, site ou voie d'administration incorrecte, taille de l'aiguille incorrecte, etc.) ?	□ □ □ □	
Anxiété due à la vaccination		

L'événement peut-il avoir été provoqué par l'anxiété due à la vaccination (par exemple, syncope vasovagale, hyperventilation ou trouble lié au stress) ?	☐ ☐ ☐ ☐	
II (Moment). En cas de réponse affirmative à l'une des quelconque des questions en II, l'événement s'est-il produit pendant la période de risque accru ?		
L'événement a-t-il eu lieu dans un intervalle de temps approprié après l'administration du vaccin ?	☐ ☐ ☐ ☐	
III. Existe-t-il une preuve forte à l'encontre d'un lien causal ?		
Existe-t-il une preuve forte à l'encontre d'un lien causal ?	☐ ☐ ☐ ☐	
IV. Autres facteurs qualifiants pour le classement		
L'événement pourrait-t-il se produire indépendamment de la vaccination (taux de référence) ?	☐ ☐ ☐ ☐	
L'événement pourrait-il être une manifestation d'un autre état de santé ?	☐ ☐ ☐ ☐	
Un événement comparable s'est-il produit après une dose précédente d'un vaccin similaire ?	☐ ☐ ☐ ☐	
Y a-t-il eu exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine avant l'événement ?	☐ ☐ ☐ ☐	
A-t-on constaté une maladie grave avant l'événement ?	☐ ☐ ☐ ☐	
L'événement s'est-il produit dans le passé indépendamment de la vaccination ?	☐ ☐ ☐ ☐	
Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ?	☐ ☐ ☐ ☐	
Existe-il des facteurs biologiques plausibles expliquant l'évènement ?	☐ ☐ ☐ ☐	

O : oui, **N** : non, **IN** : inconnu, **SO** : sans objet

Étape 3 : Algorithme.

Elle permet de dégager une tendance du point de vue de la causalité à l'aide des informations de la liste de contrôle **[18].**

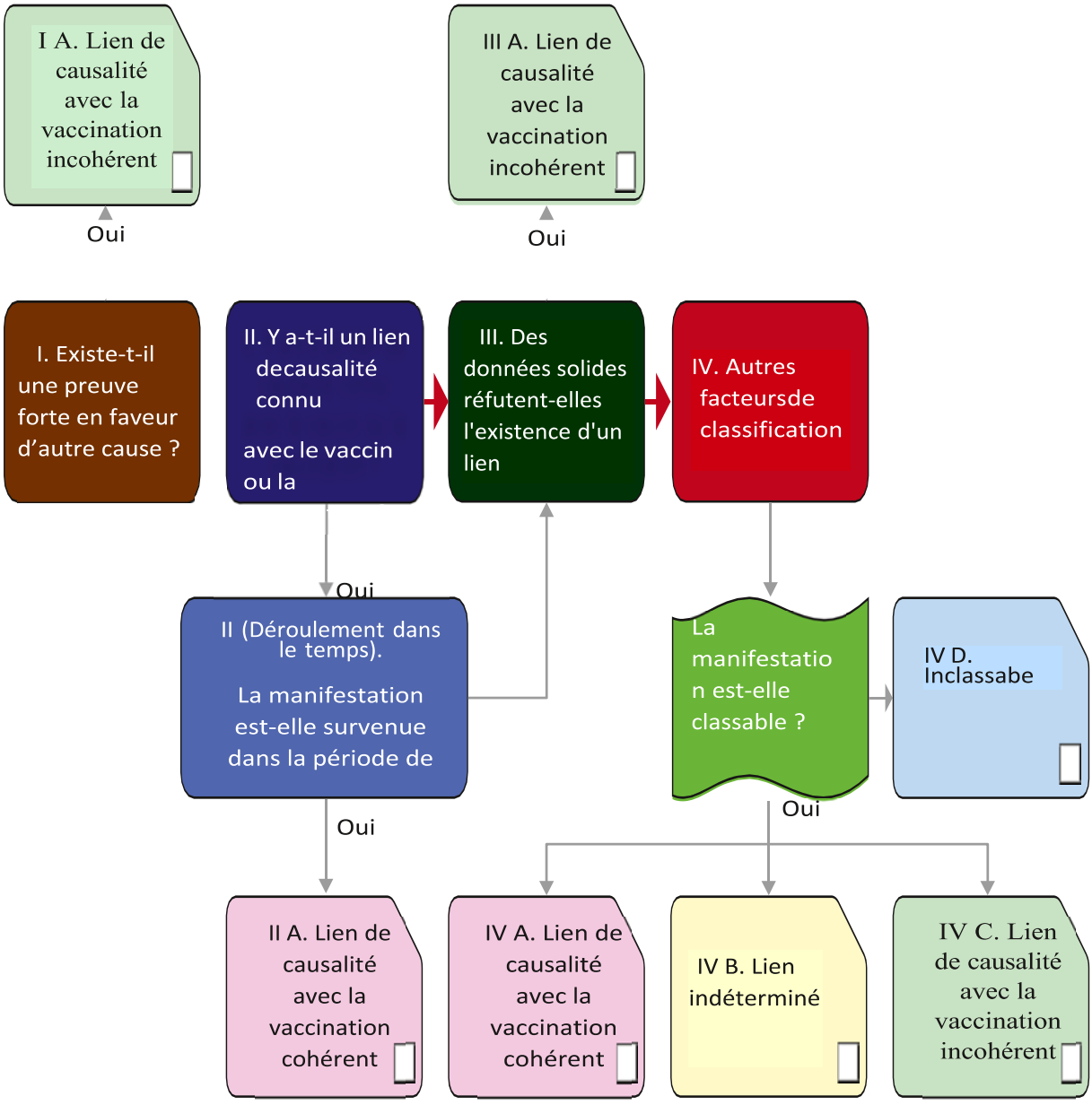


Figure 15: Algorithme de la méthode d'imputabilité de l'OMS **[18].**

Étape 4 : Classement

Elle consiste à classer le lien entre le vaccin/lavaccination et la MAPI en se basant surla tendance déterminée par l'algorithme. Après utilisation de l'algorithme, un cas peut être classé comme suit **[18]**:

A. Association compatible avec la vaccination

A1 : réaction liée au produit vaccinal, ou

A2 : réaction liée à un défaut de qualité du vaccin, ou

A3 : réaction liée à une erreur de vaccination, ou

A4 : réaction liée à l'anxiété due à la vaccination

C. Lien causal incohérent avec la vaccination (coïncidence)

Affection(s) sous-jacente(s) ou émergentes ou affection(s) causée(s) par autre chose que le vaccin

Indéterminé

B1. Lien temporel probant mais données insuffisantes pour établir un lien de causalité avec le vaccin

B2. L'analyse des facteurs révèle des tendances contradictoires quant à un lien de causalité éventuel avec la vaccination

D. Inclassable

Ces cas sont considérés comme « inclassables » car des informations supplémentaires sont nécessaires pour établir l'existence d'un lien de causalité (les informations disponibles sur ces cas devraient être archivées dans un dossier ou une base de données électronique, puis classées lorsque des données complémentaires seront disponibles)

Figure 16: Classement du lien causal avec la vaccination selon la méthode d'imputabilité de l'OMS **[18].**

- Méthode française

Elaborée en 1978 par J. Dangoumou, J.C. Evreux et J. Jouglard elle a été successivement réactualisée en 1985 par B. Bégaud, J.C. Evreux ; J. Jouglard et Lagier, en 2005 par Montrastuc et al, en 2011 par Arimone et al.

Elle permet de réduire les distorsions d'interprétation par les utilisateurs et facilite les comparaisons internationales**.** Le principe de la méthode d'imputabilité Française consiste à déterminer les score d' imputabilité intrinsèque , extrinsèque ou bibliographique et d'informativité **[79].**

- **Imputabilité intrinsèque :** elle repose sur sept critères répartis en deux groupes :
  - Critères **chronologiques (3)**
  - **critères sémiologiques (4) [79]**
    - Critères chronologiques (C)
      - ✓ Délai de survenue de l'évènement indésirable après la prise du médicament
      - ✓ Evolution de l'évènement indésirable après arrêt du médicament
      - ✓ Réadministration du médicament **[79].**

Tableau XI: Critères chronologiques d'imputabilité française **[80].**

Administration du médicament	**Délai d'apparition de** l'effet						
	*Suggestif (***quelques minutes ou heures***)*			*Compatible (ni suggestif, ni incompatible)*			*Incompatible*
Évolution de l'effet	**Réadministration du médicament**						
	R (+)	**R (0)**	**R (-)**	**R (+)**	**R (0)**	**R (-)**	
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul su□sant et en prenant encompte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	**C3**	**C3**	**C1**	**C3**	**C2**	**C1**	
« Non concluante » Lésions irréversibles ou décès. Évolution inconnue. Recul insuffsant après l'arrêt du médicament. Persistance de l'effet et médicament non arrêté. Persistance de l'effet après administration unique.	**C3**	**C2**	**C1**	**C3**	**C1**	**C1**	**C0**
« Non suggestive » : Absence de régression de manifestations de type réversible malgrél'arrêt avec un recul suffsant. Régression complète malgré la poursuite du médicament.	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	

R+ : réadministration positive, l'évènement récidive,

R0 : réadministration non faite ou non évaluable

R- : réadministration négative, l'évènement ne récidive pas **[80]**

- Critères sémiologiques (S)
  - ✓ **Existence ou non d'une explication pharmacologique**
  - ✓ **Autres explications possibles** (diagnostics différentiels)
  - ✓ **Existence d'examen de laboratoire ou d'explorations spécifiques prouvant la cause médicamenteuse.**
  - ✓ **Facteurs favorisants la survenue de l'effet indésirable [79].**

Tableau XII: Critères sémiologiques d'imputabilité française [80]

Sémiologie clinique ou paraclinique	Évocatrice* du rôle de ce médicament et facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament			Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ Médicament			Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé	
AUTRE CAUSES	Examen complémentaire spécifique			Effet indésirable/médicament			AUTRE CAUSES	
	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)	L (0)	L (-)
Absente après bilan	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S2	S1
Approprié Non recherchée (Ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S0

L+ : Examen complémentaire spécifique (effet indésirable/médicament) positif,

Le résultat de l'examen confirme la relation entre le médicament et l'effet indésirable, par exemple : mise en évidence d'une concentration élevée du médicament dans un liquide biologique (sang, urine, liquide céphalorachidien ..) en relation avec des signes évocateurs de surdosage **[79];**

L (-) Examen négatif,

Cette situation dans laquelle le résultat d'un examen complémentaire spécifique fiable élimine une relation entre le médicament et l'effet indésirable est exceptionnelle, par exemple :Absence de ceftriaxone dans l'analyse chromatographique d'un calcul des voies biliaires ou des voies urinaires **[79]**;

L (0) Examen non disponible ou non concluant

Ce cas correspond aux situations où il n'existe pas d'examen complémentaire spécifique ou lorsqu'il n'a pas été réalisé ou lorsque le résultat est négatif alors que l'examen complémentaire est connu comme insu□samment sensible ; par exemple, négativité de certains tests cutanés **[79].**

CONCLUSION :

Tableau XIII: Combinaison et interprétation des scores d'imputabilité française **[80].**

COMBINAISON DES SCORES	INTERPRETATION DE L'IMPUTABILITE
C0 ou S0	I 0 Incompatible
C1S1	I 1 Douteuse
C1S2 C2S1	I 2 Plausible
C2S2	I 3 Vraisemblable
C1S3 C3S1	I 4 Très vraisemblable I 4 Très vraisemblable
C2S3 C3S2	I 5
C3S3	I 6

La combinaison des scores selon la méthode de 1985 se termine à I4 mais avec la version actualisée de 2011 ,on a la possibilité d'aller à I5 et I6 [80].

- **Imputabilité extrinsèque**

Elle est basée sur la détermination du score bibliographique **(B4**, **B3, B2, B1)** permettant de distinguer **le caractère attendu/inattendu** de l'effet **[80].**

B4 : Effet inclus dans le RCP

B3 : Effet notoire :

- Dictionnaire des médicaments
- Vidal, Martindale
- Meyler's Side Effect

B2 : Effet non notoire dans les documents usuels, publié 1 ou 2 fois avec une séméiologie relativement différente ou rapporté avec un médicament voisin

B1 : Effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages nommément pour qualifier B3 **[80].**

- **Score d'informativité**

Une des difficultés dans l'interprétation et l'exploitation du score final de l'imputabilité est liée au niveau d'informations disponibles.

Pour des médicaments ayant un score d'imputabilité intrinsèque identique, les niveaux d'informativité peuvent être différents, quelle que soit la source d'information **[80].**

Sans vouloir se substituer à la méthode elle-même, il est apparu utile d'introduire un score d'informativité, indépendant du score d'imputabilité, afin d'associer à chaque couple médicament suspect-effet indésirable un élément discriminant supplémentaire. Tout comme le score d'imputabilité, cette catégorisation est contextuelle et évolutive dans le temps. Il s'agit d'évaluer rapidement le niveau d'informativité (NI) de chaque couple **[80].**

Ainsi, pour chaque couple effet indésirable-médicament, le niveau d'informativité est classé en trois catégories NI 2, NI 1 et NI 0 en fonction des informations disponibles **[80].**

Les informations disponibles a et b sont définies comme suit :

a) délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament ;

b) notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.

- NI 2 : les éléments a et b sont renseignés.
- NI 1 : l'un des éléments a ou b n'est pas renseigné.
- NI 0 : les éléments a et b ne sont pas renseignés **[80].**

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE

2.1. Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée dans les services de médecine interne de deux (02) hôpitaux des départements de l'Atlantique et du Littoral du Bénin que sont le Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM), et le Centre Hospitalier Universitaire de Zone d'Abomey-Calavi/Sô-ava (CHUZ-A /S).

2.1.1. Service de médecine du Centre Hospitalier Universitaire de Zone D'Abomey Calavi/Sô-ava (CHUZ-A/S)

Nous allons décrire le service de médecine interne qui fait partie de notre cadre étude.

- Fonctionnement

Le service s'occupe de deux (02) types d'activités : les consultations des patients traités en ambulatoire et l'hospitalisation. Les consultations sont de six ordres : la consultation de médecine générale, de cardiologie, de dermatologie, neurologie, d'endocrinologie et celle des personnes vivant avec le VIH (PVVIH).

- Les infrastructures

Le service de médecine interne est un rez-de-chaussée et comprend :

  - Quatre (04) salles de consultations,
  - Un conteneur de cinq (05) lits,
  - Une (01) salle d'hospitalisation de sept (07) lits, deux (02) salles catégories de deux (02) lits chacune, trois (03) salles VIP,
  - Une (01) unité de soins intensifs (USI) dotée de cinq (05) lits,
  - Une (01) salle de soins
  - Une (01) salle d'électrocardiographie et d'échocardiographie

- Les ressources humaines

Le personnel du service de médecine est composé de :

  - Un (01) médecin spécialisé en Pharmacologie clinique et Thérapeutique (Chef service) ;

- Un (01) médecin infectiologue responsable de la prise en charge des PVVIH
- Quatre (04) médecins généralistes ;
- Trois (03) médecins cardiologues ;
- Un (01) médecin dermatologue ;
- Un (01) médecin neurologue ;
- Un (01) médecin interniste
- Une (01) surveillante du pavillon ;
- Quinze (15) infirmiers dont un urgentiste qui est chef division de l'unité de soins intensifs ;
- Un (01) psychologue et trois médiateurs chargés de l'assistance psychosociale des PVVIH ;
- Quinze (15) aides-soignants.

2.1.2. Service de médecine interne du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM)

Il comporte deux (02) salles d'hospitalisation de huit (08) lits chacune, une cabine à deux (02) lits et une salle de consultation. Il est géré par deux (02) professeurs de rang magistral en médecine interne et un assistant. Les paramédicaux (six infirmiers et trois aides-soignantes) sont dirigés par un surveillant, infirmier de formation, chargé de veiller au bon déroulement des activités de soins.

2.2. Méthode d'étude

2.2.1. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude de cas s'étendant sur une période de neuf (09) mois allant du 01 juin 2021 au 28 Février 2022, portant sur les cas de MAPI survenant après l'administration des vaccins contre la COVID-19 au CNHU HKM de Cotonou et au CHUZ-A/S.

2.2.2. Population d'étude

La population d'étude est constituée des patients présentant des MAPI et reçus en consultation ou en hospitalisation au CNHU HKM et au CHUZ-AS.

2.2.3. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude

- ✓ Tous les patients ayant présenté une manifestation adverse post-immunisation suite à l'administration d'un vaccin contre la COVID-19 dans les centres choisis
- ✓ Consentement éclairé

- **Critères de non inclusion**
  - Patients présentant une MAPI pour un vaccin autre que ceux contre la COVID-19
- **Critères d'exclusion**
  - Patients ayant un dossier médical incomplet

2.2.4. Echantillonnage

Nous avons fait un recrutement exhaustif de tous les patients reçus pour MAPI et répondant aux critères d'inclusion.

2.2.5. Les variables

- **Caractéristiques sociodémographiques**
  - **Variable quantitative**
    - Age
  - **Variable qualitative**
    - Sexe
    - Ethnie
    - Profession
    - Lieu de résidence (urbain, rural)
    - Religion

- Mode de vie (tabagisme, alcoolisme, toxicomanie, sédentarité)

- **Antécédents (variables qualitatives)**
  - Médicaux
  - Chirurgicaux
  - Gynéco-obstétricaux

- **Caractéristiques cliniques**
  - **Variable quantitative**
    - Délai de survenue des MAPI
  - **Variables qualitatives**
    - Nom du vaccin reçu
    - Signes par organe
      - ✓ Signes généraux (fièvre, hypothermie, tachycardie, bradycardie, polypnée, sueurs profuses, prise de poids, hypotension artérielle, hypertension artérielle, ictère, asthénie, œdème des membres inférieurs)
      - ✓ Signes locaux au site d'administration (douleur au point d'injection)
      - ✓ Signes cardio-vasculaires (douleur thoracique, souffle cardiaque, œdème des membres inférieurs, signe de Homans)
      - ✓ Signes respiratoires (dyspnée, signes de lutte)
      - ✓ Signes neurologiques (Coma, convulsions, Céphalées, hémiplégie, hémiparésie, paralysie faciale périphérique, paralysie faciale centrale)
      - ✓ Signes dermatologiques (rash cutané, purpura, pétéchies, ecchymoses)
      - ✓ Signes digestifs (anorexie, douleur abdominale, nausée, vomissement, dysphagie, constipation)
      - ✓ Signes oculaires (baisse de l'acuité visuelle)
      - ✓ Signes ORL (gorge inflammatoire, dysphagie)
      - ✓ Signes articulaires (douleur articulaire)

- ✓ Signes musculaires (myalgies, crampe musculaire, faiblesse musculaire)
- ✓ Signes urinaires (Oligurie, anurie, urines foncées)
- ✓ Signes hématologiques (saignements spontanés)
- ✓ Signes psychiques (anxiété, agitation ou confusion)

- **Syndromes** :
  - ✓ Syndrome de réponse inflammatoire systémique
  - ✓ Syndrome grippal
  - ✓ Syndrome d'altération de l'état général
  - ✓ Syndrome anémique
  - ✓ Syndrome hémolytique
  - ✓ Syndrome hémorragique
  - ✓ Syndrome méningé
  - ✓ Syndrome pyramidal
  - ✓ Syndrome extrapyramidal
  - ✓ Syndrome de Claude Bernard-Horner
  - ✓ Syndrome confusionnel
  - ✓ Syndrome de Guillain-Barré
  - ✓ Syndrome de condensation pulmonaire
  - ✓ Syndrome de détresse respiratoire aigue
  - ✓ Syndrome d'irritation péritonéale
  - ✓ Syndrome néphrotique
  - ✓ Syndrome néphritique
  - ✓ Syndrome hémolytique et urémique
- **Diagnostic positif :**
  - ✓ troubles généraux et anomalies au site : syndrome inflammatoire généralisé, douleur au point d'injection
  - ✓ affections hématologiques : symptômes hémorragiques ; CIVD ; troubles de la coagulation ; thrombocytopénie

- ✓ affections immunologiques : purpura thrombopénique immunologique de novo ; choc anaphylactique
- ✓ mort subite/décès inexpliqué,
- ✓ affections du système nerveux : anosmie ; agueusie ; paralysie du nerf facial périphérique idiopathique ; AVC hémorragique, AVC ischémique, méningite aseptique, convulsions généralisées, myélite transverse, syndrome de Guillain barré , méningoencéphalite, encéphalomyélite aiguë disséminée
- ✓ affections cardiaques : cardiomyopathie provoquée par le stress ; insuffisance cardiaque ; microangiopathie ; myocardite ; troubles du rythme cardiaque ; embolie pulmonaire
- ✓ affections vasculaires : vascularite cutanée ; thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse superficielle, thrombose rétinienne, thrombose splénique
- ✓ affections respiratoires, thoraciques et médiatisnales : syndrome de détresse respiratoire ; pneumonie ; COVID aggravée,
- ✓ affections gastro-intestinales :
- ✓ affections hépatiques : hépatite auto-immune ; insuffisance hépatocellulaire,
- ✓ affections pancréatiques : pancréatite aigüe
- ✓ affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse ; arthrite aseptique aigue ;
- ✓ infections et infestations,
- ✓ affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe
- ✓ affections de l'oreille et du labyrinthe
- ✓ affections métaboliques : thyroïdite subaiguë ; diabète de type 1
- ✓ affections rénales : insuffisance rénale aigue
- ✓ échec de vaccination

- **Critères de gravité des MAPI**
  - ✓ Hospitalisation
  - ✓ Mise en jeu du pronostic vital
  - ✓ Décès
  - ✓ Invalidité /Incapacité

- **Caractéristiques paracliniques**
  - **Variables quantitatives**
    - TP/TCK
    - Créatininémie /Débit de Filtration glomérulaire
    - T3/T4
    - CPK
    - NFS-Plaquettes
    - ASAT/ALAT
    - Amylasémie, lipasémie et autres examens biologiques
  - **Variables qualitatives**
    - Scanner cérébral
    - Fond d'œil
    - Radiographie pulmonaire
    - Télécoeur
    - Echographie cardiaque
    - Angioscanner thoracique
    - Echodoppler veineux des membres inférieurs
    - Echographie abdominale
    - Radiographie des articulations
  - **Variables thérapeutiques**
    - Moyens thérapeutiques
  - **Variables évolutives**

- Mode d'évolution

- **Variables de l'imputabilité**
  - Critères d'imputabilité (chronologiques, sémiologiques, bibliographiques)
  - Score d'imputabilité
  - Lien causal (cohérent, incohérent, indéterminé)
  - Similitude des résultats des deux méthodes

2.2.6. Collecte des données

2.2.6.1. Equipe de collecte des données

La collecte a été effectuée par une équipe constituée de deux (02) étudiants en 5ème année de médecine formés sur les connaissances basiques et la stratégie de collecte des informations et nous-même.

2.2.6.2. Matériel de collecte

Les données des patients ont été recueillies à l'aide de :

- Fiche d'enquête élaborée et validée au moyen de Kobocollect
- Dossier médical des patients
- Fiche de notification des cas de MAPI
- Fiche d'investigation des cas de MAPI

2.2.6.3. Technique de collecte

Nous avons fait passer le questionnaire oralement aux patients en moins de 20 min. Nous avons également utilisé les dossiers médicaux pour recueillir les informations supplémentaires nécessaires à notre étude.

2.2.6.4. Traitement et analyse des données

Les données collectées ont été traitées et analysées avec le logiciel EPIINFO version 7.21.1.0 et SPSS version 25.

Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyenne, médiane, écart type, et celles qualitatives sous forme de fréquences.

Les tableaux et graphes ont été conçus grâce à EXCEL2010 et le test de Chi^2, est utilisé pour étudier les éventuelles associations entre les différentes variables avec un seuil de significativité fixé à 5%.Pour apprécier la concordance entre les méthodes d'analyse causale, des coefficients de concordance Kappa ont été calculés .

2.3. Considérations éthiques

Les informations ont été obtenues dans le strict respect des règles de la confidentialité et de la déontologie médicale. Les données collectées sont entièrement anonymisées Le protocole est par ailleurs soumis au comité d'éthique des travaux de recherche à la Faculté de Médecine de Parakou.

3. RESULTATS

RESULTAT

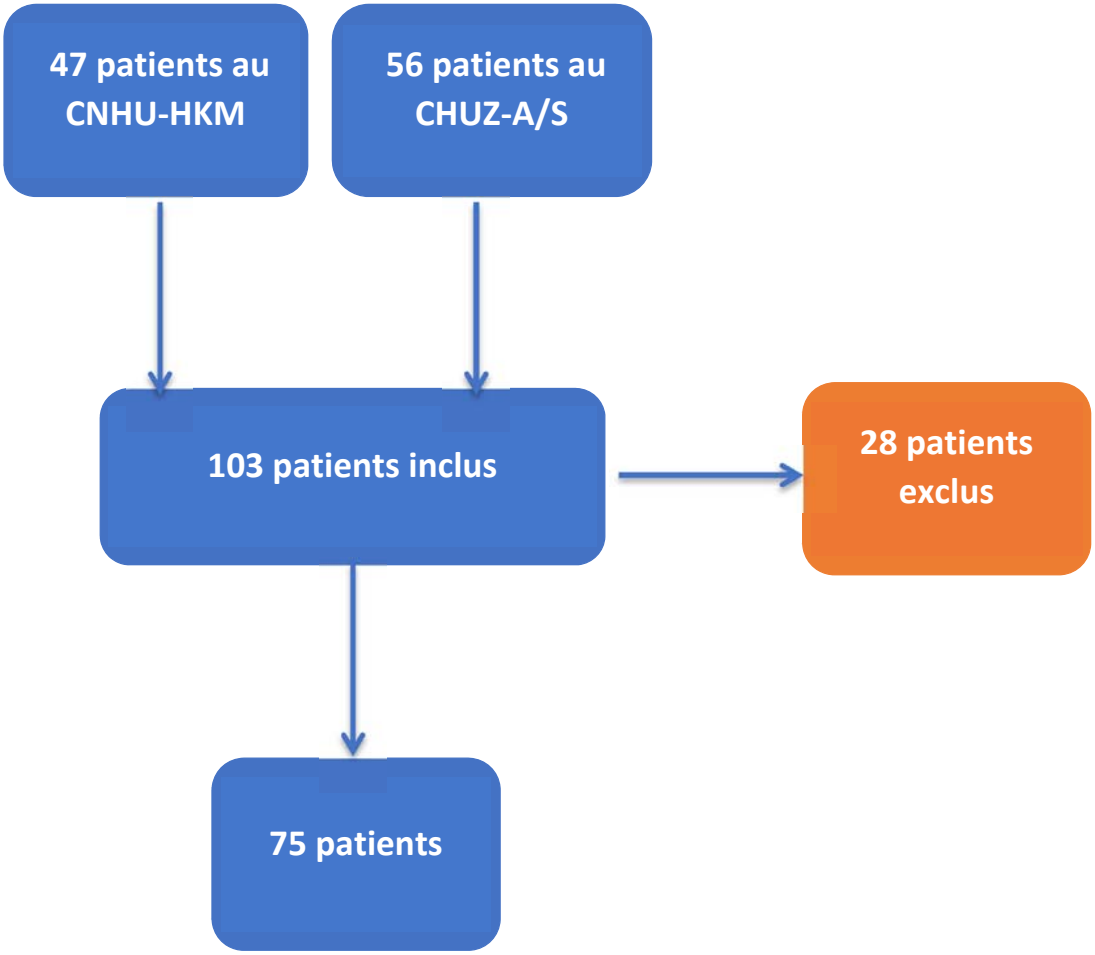


Figure 17: Diagramme de flux d'obtention de la population d'étude.

3.1. Aspects épidémiologiques

- **Répartition des cas de MAPI selon l'âge et le sexe**

L'âge moyen des patients (+/- écart-type) était de 40,16 ±2,60 ans. L'âge médian était de 41 ans avec les extrêmes de 20 et 66 ans. Le sexe-ratio était de 1,14.

Les distributions des patients selon les tranches d'âge et le sexe sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau XIV: Répartition des patients selon le sexe et l'âge.

	Effectifs absolus	Pourcentages (%)
Sexe		
Masculin	40	53,33
Féminin	35	46,67
Age (ans)		
20 – 30	16	21,33
30 – 40	20	26,67
40 – 50	26	34,67
50 – 60	08	10,67
> 60	05	06,67

Les patients de sexe masculin faisaient 53,33% de la population d'étude.

- **Ethnie et lieu de résidence**

Tableau XV : Répartition des patients selon le lieu de résidence, l'ethnie et la religion

	Effectifs	Pourcentages (%)
Résidence		
Urbain	72	96,00
Rurale	03	04,00
Ethnie		
Fon et apparentés	62	82,67
Yoruba et apparentés	07	09,33
Mina	04	05,33
Adja	01	01,33
Otamari	01	01,33
Religion		
Christianisme	69	92
Islam	5	6,66
Autre	1	1,33

La majorité des patients résidaient en milieu urbain, le fon et les ethnies apparentées étaient plus représentés de même que les chrétiens.

- **Professions et situation matrimoniale des patients**

Tableau XVI: Répartition des patients selon la profession et la situation matrimoniale.

	Effectifs	Pourcentages (%)
Profession		
Autres professionnels	40	53,33
Professionnels de santé	19	25,33
Commerçants	07	09,33
Ouvriers/artisans	05	06,67
Ecoliers/élèves/étudiants	03	04,00
Ménagères	01	01,33
Situation matrimoniale		
Mariés	69	92
Célibataires	05	06,66
Union libre	01	01,33

Les agents de santé étaient les plus représentés (25,33%).

3.2. Données cliniques

- **Diagnostic MAPI**

Tableau XVII: Répartition des patients selon le diagnostic de MAPI retenu et selon la nature du vaccin

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	n	%
Syndrome pseudo grippal	7	0	0	0	7	9,33
Pneumonie	5	0	1	0	6	8
Syndrome inflammatoire généralisé	5	0	0	1	6	8
Polyarthralgies aiguës	2	0	0	1	3	5,33
Douleur au point d'injection	2	0	1	0	3	4
Myalgies	3	0	0	0	3	4
Vertige	2	0	1	0	3	4
Scapulalgie aigue	3	0	0	0	3	04
Anaphylaxie	0	0	2	0	2	2,66
Rhinite aiguë	2	0	0	0	2	2,66
Rhinobronchite	1	1	0	0	2	2,66
Brûlures mictionnelles	2	0	0	0	2	2,66
Accident vasculaire cérébral (AVC)	1	0	0	0	1	1,33
Covid aggravée	1	0	0	0	1	1,33
CIVD[$]	1	0	0	0	1	1,33
Anémie hémolytique	1	0	0	0	1	1,33
Bronchite aigue	0	0	1	0	1	1,33
Bronchopneumonie	1	0	0	0	1	1,33
Cervicalgie aigue	1	0	0	0	1	1,33
Crampe musculaire	1	0	0	0	1	1,33
Hépatite aigüe	1	0	0	0	1	1,33
Dégradation de la fonction rénale	1	0	0	0	1	1,33
Douleur abdominale	1	0	0	0	1	1,33
Douleur du mollet	1	0	0	0	1	1,33

Tableau XVII : Répartition des patients selon le diagnostic de MAPI retenu et selon la nature du vaccin (**Suite**)

	J	P	S	A	Total	
	n	n	N	n	n	%
Douleur thoracique	1	0	0	0	1	1,33
Embolie pulmonaire	1	0	0	0	1	1,33
Exacerbation d'asthme	1	0	0	0	1	1,33
Encéphalite aigue	1	0	0	0	1	1,33
Insomnie d'endormissement	1	0	0	0	1	1,33
Lombalgie	0	0	1	0	1	1,33
Névralgie du MTG*	1	0	0	0	1	1,33
Paralysie faciale aiguë périphérique	1	0	0	0	1	1,33
Contraction du mollet	1	0	0	0	1	1,33
Perforation d'UGD probable #	0	0	0	1	1	1,33
Prurit oculaire	0	0	1	0	1	1,33
Infection digestive probable	1	0	0	0	1	1,33
Sepsis à foyer digestif et pulmonaire	0	1	0	0	1	1,33
Syndrome hémorragique	1	0	0	0	1	1,33
Tuméfaction deltoïdienne	1	0	0	0	1	1,33
Bursite olécranienne gauche	1	0	0	0	1	1,33
Ulcérations buccales	1	0	0	0	1	1,33
Ulcère gastroduodénal probable	1	0	0	0	1	1,33
Syndrome de détresse respiratoire aigue	1	0	0	0	1	1,33
Asthénie	1	0	0	0	1	1,33
Dysphonie	1	0	0	0	1	1,33
Total	62	2	8	3	75	100

J : Janssen P : Pfizer S : Sinovac A : AstraZeneca n=nombre de cas de MAPI

$ *Coagulation intravasculaire disséminée*
* *Névralgie du membre thoracique gauche prenant le nerf cubital*
# *Perforation d'ulcère gastroduodénal probable*

Le syndrome pseudo grippal (09,33%), la pneumonie (08%) et le syndrome inflammatoire généralisé (08%), étaient les principales MAPI retrouvées.

- **Groupe nosologique**

Tableau XVIII: Répartition des cas de MAPI selon le groupe nosologique.

	Effectifs absolus	Effectifs relatifs (%)
Troubles généraux et anomalies au site	18	24
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	18	24
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	13	17,33
Affections du système nerveux	08	10,67
Affections gastro-intestinales	04	5,33
Affections hématologiques	03	04
Affections rénales	03	04
Affections immunologiques	03	04
Affections oculaires	01	01,33
Affections vasculaires	01	01,33
Affections cardiaques	01	01,33
Affections hépatiques	01	01,33
Affections psychiatriques	01	01,33
Total	75	100

Les troubles généraux et anomalies au site (24%) et les affections respiratoires (24%) étaient les groupes nosologiques de MAPI les plus retrouvés.

- **Classification des cas de MAPI selon les critères de gravité**

Vingt-trois cas de MAPI (soit 30,66%) étaient graves et Cinquante-deux cas de MAPI (soit 69,33%) non graves. Les hospitalisations représentaient le critère de gravité prédominant (52, 17 %). La figure suivante présente en détail les critères de gravité.

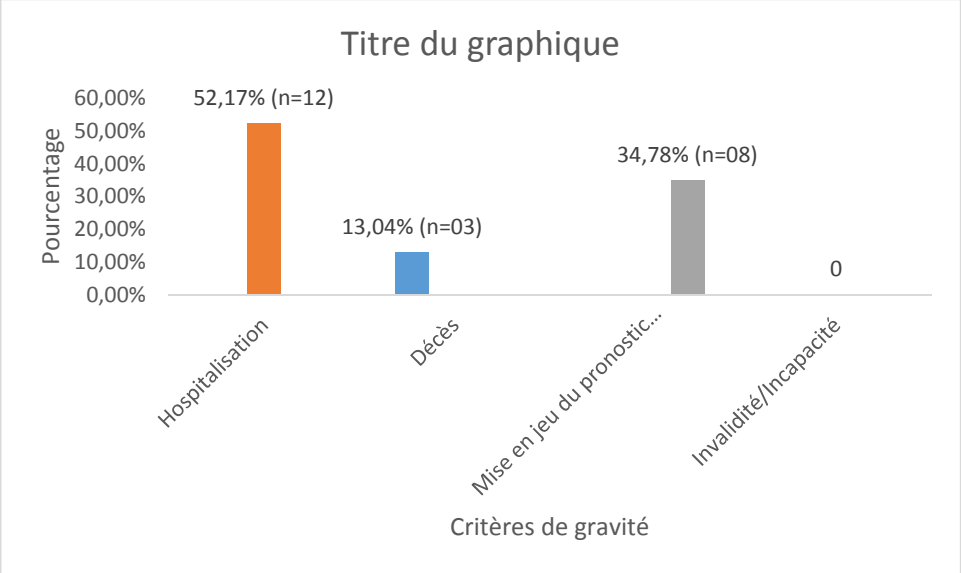


Figure 18: Répartition des patients selon les critères de gravité de la MAPI.

- **Cas graves de MAPI**

Tableau XIX: Liste et fréquence des cas de MAPI graves par vaccin

	J	P	S	A		Total
	n	n	n	n	N	%
Syndrome inflammatoire généralisé	5	0	0	1	6	8,33
Pneumonie	2	0	0	0	2	2,66
COVID aggravée	1	0	0	0	1	1, 33
Polyarthralgies aigues	0	0	0	1	1	1, 33
Syndrome hémorragique	1	0	0	0	1	1, 33
Embolie pulmonaire	1	0	0	0	1	1, 33
AVC de mécanisme à élucider	1	0	0	0	1	1, 33
Anémie hémolytique	1	0	0	0	1	1, 33
Brûlures mictionnelles	1	0	0	0	1	1, 33
Douleurs thoraciques	1	0	0	0	1	1, 33
Encéphalite aigue	1	0	0	0	1	1, 33
Exacerbation d'asthme	1	0	0	0	1	1, 33
Perforation d'UGD	0	0	0	1	1	1, 33
Sepsis à foyer digestif et pulmonaire	0	1	0	0	1	1, 33
SDRA[1]	1	0	0	0	1	1, 33
Tuméfaction deltoïdienne	1	0	0	0	1	1, 33
CIVD	1	0	0	0	1	1, 33
Total	19	1	0	3	23	30,66

1 : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Le syndrome inflammatoire généralisé était la MAPI grave la plus retrouvée (8,33%). Les cas de MAPI graves concernaient majoritairement le vaccin Janssen (19/23).

La figure suivante montre la distribution des cas de MAPI graves selon l'âge (en années). Les sujets jeunes (20 à 30 ans) ont fait plus de MAPI graves.

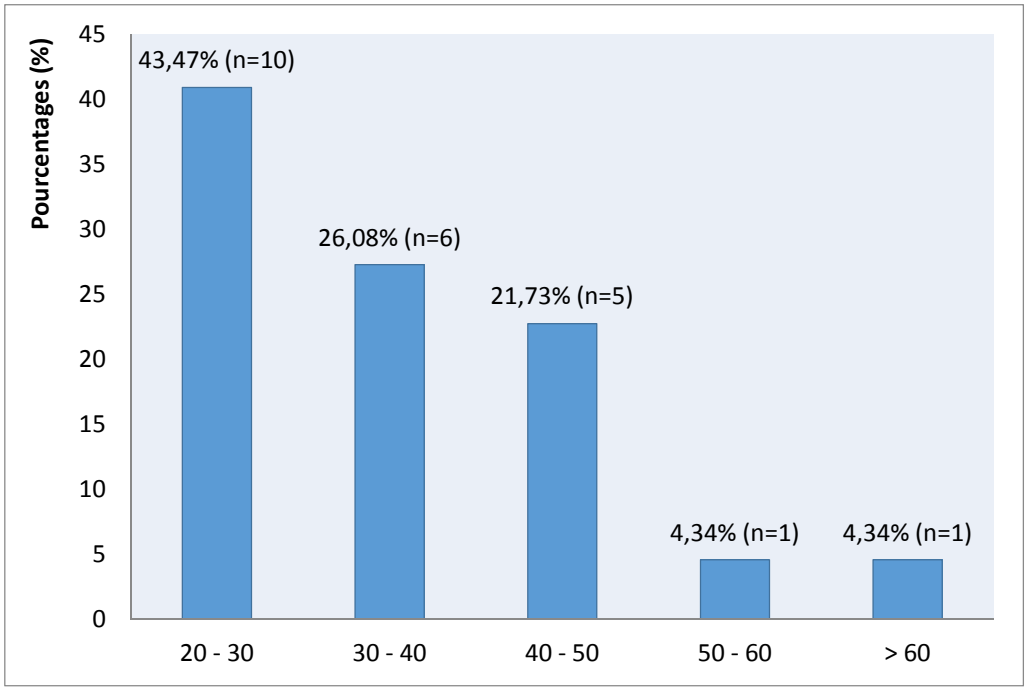


Figure 19: Distribution des cas de MAPI graves selon l'âge (en années)

- **Facteurs associés à la gravité de la MAPI**

Tableau XX: Facteurs associés à la gravité de la MAPI.

	MAPI		P-value	OR	IC95% [OR]
	Non grave	Grave			
Sexe					
Féminin	24	11	0,95	1	
Masculin	28	12		1,02	0,37 - 2,79
Age (années)					
50 - 60	07	01		1	
20 - 30	07	10		0,11	0,01 - 0,96
30 - 40	13	06	0,03	0,3	0,03 - 1,98
40 - 50	21	05		0,6	0,05 - 6,05
> 60	04	01		0,57	0,02 - 11,84
Lieu de résidence					
Urbain	50	21	0,8	1	
Rural	02	02		1,19	0,1 - 13,85
Profession					
Autre fonctionnaire	33	06		1	
Professionnel de santé	13	06		0,39	0,1 - 1,45
Ouvrier/artisan	01	04		0,04	0,004 - 0,48
Commerçant	04	03	0,01	0,24	0,04 - 1,37
Ecolier/élève/étudiant	01	02		0,09	0,007 - 1,17
Ménagère	00	01		0,21	0,09 - 2,23

L'âge du patient et la profession étaient significativement associés à la gravité de la MAPI : les patients âgés de 20 à 30 ans puis les ouvriers ou artisans avaient plus de chances (risques) de faire des MAPI graves.

3.3. Méthode d'imputabilité de l'OMS

- **Types de Vaccin**

Plus de quatre cas sur cinq (62/75) de MAPI concernaient le vaccin Janssen comme l'indique la figure suivante.

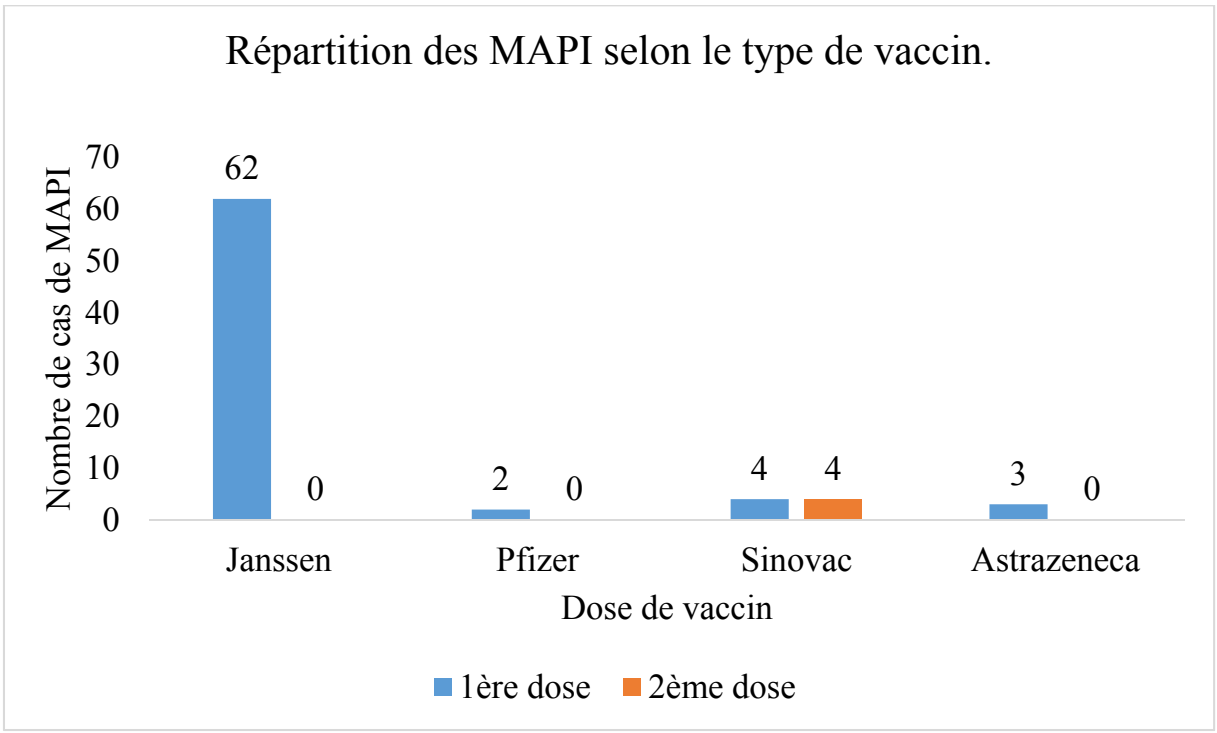


Figure 20: Répartition des MAPI selon le type de vaccin

- **Délai de survenue de la MAPI**

En général, le délai moyen d'apparition de la MAPI était de **9,63 ±3 jours**. Le délai médian était de 5 jours avec les extrêmes allant de 0,5 à 73 jours. Les statistiques descriptives des délais de survenue suivant le type de vaccin sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau XXI: Répartition des patients selon le délai moyen de survenue de la MAPI par vaccin en jour.

	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
Sinovac	6,16	6	04,3	1	11
Janssen	10,63	5	14,1	0,5	73
Pfizer-BioNTech	06,33	3	6,65	2	14
AstraZeneca	02,25	1	02,5	1	6

- **Lien de causalité**

Tous les cas de MAPI étaient classables. Les critères d'exclusion nous avaient permis d'éliminer les cas inclassables.

Tableau XXII: Répartition des cas de MAPI selon le lien de causalité avec le vaccin en utilisant l'algorithme de l'OMS.

	Lien cohérent		Lien causal incohérent	Lien causal indéterminé	
	Réaction liée à un produit vaccinal	Réaction liée à l'anxiété à l'égard de la vaccination		B1	B2
	n	n	n	n	n
SINOVAC	3	0	01	04	00
JANSSEN	24	01	18	19	00
Pfizer-BioNTech	00	00	01	01	00
AstraZeneca	02	00	0	01	00
Total	29	01	20	25	00

Près de la moitié (30/75) des cas de MAPI, avait un lien causal cohérent avec la vaccination.

Diagnostics de MAPI liés au vaccin

Tableau XXIII: Liste des cas de MAPI ayant un lien cohérent avec la vaccination et en fonction du type de vaccin.

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	N	(%)
Anaphylaxie	0	0	2	0	2	2,66
Douleurs au point d'injection	2	0	1	0	3	4
Syndrome inflammatoire généralisé	3	0	0	1	4	5,33
Syndrome pseudo grippal	3	0	0	0	3	4
Pneumonie	2	0	0	0	2	2,66
Poly arthralgie aigue	2	0	0	1	2	2,66
Syndrome hémorragique	1	0	0	0	1	1,33
Paralysie du nerf facial	1	0	0	0	1	1,33
CIVD	1	0	0	0	1	1,33
Asthénie réactionnelle	1	0	0	0	1	1,33
Douleurs abdominales	1	0	0	0	1	1,33
Broncho pneumonie	1	0	0	0	1	1,33
Névralgie	1	0	0	0	1	1,33
Dysphonie	1	0	0	0	1	1,33
Asthénie	1	0	0	0	1	1,33
Exacerbation d'asthme	1	0	0	0	1	1,33
Insomnie endormissement	1	0	0	0	1	1,33
Myalgie	1	0	0	0	1	1,33
Tuméfaction deltoïdienne	1	0	0	0	1	1,33
Vertige	1	0	0	0	1	1,33
Total	25	0	3	2	30	40

Quarante pourcent (40 %) des cas de MAPI avaient un lien causal cohérent avec la vaccination.

- **Lien de causalité incohérent**

Tableau XXIV: Liste des cas de MAPI dont le lien causal parait incohérent avec la vaccination.

	J	P	S	A		Total
	n	n	n	n	n	%
Lombalgie	0	0	1	0	1	1,33
Syndrome inflammatoire généralisé	3	0	0	0	3	4
Syndrome pseudo grippal	3	0	0	0	3	4
Scapulalgie	2	0	0	0	2	2 ,66
Myalgies	1	0	0	0	2	1 ,33
Rhinite aigue	2	0	0	0	2	2 ,66
Embolie pulmonaire	1	0	0	0	1	1,33
COVID aggravé	1	0	0	0	1	1,33
Brulures mictionnelles	1	0	0	0	1	1,33
Cervicalgie aigue	1	0	0	0	1	1,33
Crampes musculaires	1	0	0	0	1	1,33
Dégradation de la fonction rénale	1	0	0	0	1	1,33
SDRA	1	0	0	0	1	1,33
Sepsis	0	1	0	0	01	1,33
Total	23	1	1	0	25	26,66

Plusieurs cas de MAPI (26,66%) des cas de MAPI avaient un lien causal incohérent. Pour ces cas, une autre cause était présente

Lien de causalité indéterminé

Tableau XXV: Répartition des cas de MAPI au lien de causalité indéterminé selon le vaccin.

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	N	%
AVC	1	0	0	0	1	1,33
Cervicalgie aigue	1	0	0	0	1	1,33
Ulcérations buccales	1	0	0	0	1	1,33
Infection digestive probable	1	0	0	0	1	1,33
Prurit oculaire	0	0	1	0	1	1,33
Vertige	0	0	1	0	1	1,33
Pneumonie	3	1	1	0	5	6,66
Anémie hémolytique	1	0	0	0	1	1,33
Brûlures mictionnelles	1	0	0	0	1	1,33
Bursite olécranienne	1	0	0	0	1	1,33
Contraction du mollet	1	0	0	0	1	1,33
Hépatite aigüe	1	0	0	0	1	1,33
Douleur du mollet	1	0	0	0	1	1,33
Douleur thoracique	1	0	0	0	1	1,33
Encéphalite aigue	1	0	0	0	1	1,33
UGD	1	0	0	0	1	1,33
Vertige	1	0	0	0	1	1,33
Bronchite aigue	0	1	1	0	2	2,66
Perforation d'UGD	0	0	0	1	1	1,33
Myalgies	1	0	0	0	1	1,33
Total	19	1	4	1	25	33,33

Un tiers des MAPI (33,33 %) avaient un lien causal indéterminé.

3.4. Méthode d'imputabilité française

- **Imputabilité intrinsèque**

Evolution clinique

Quatre-vingt-huit pourcents (88,24%) des patients étaient rétablis sans séquelles.

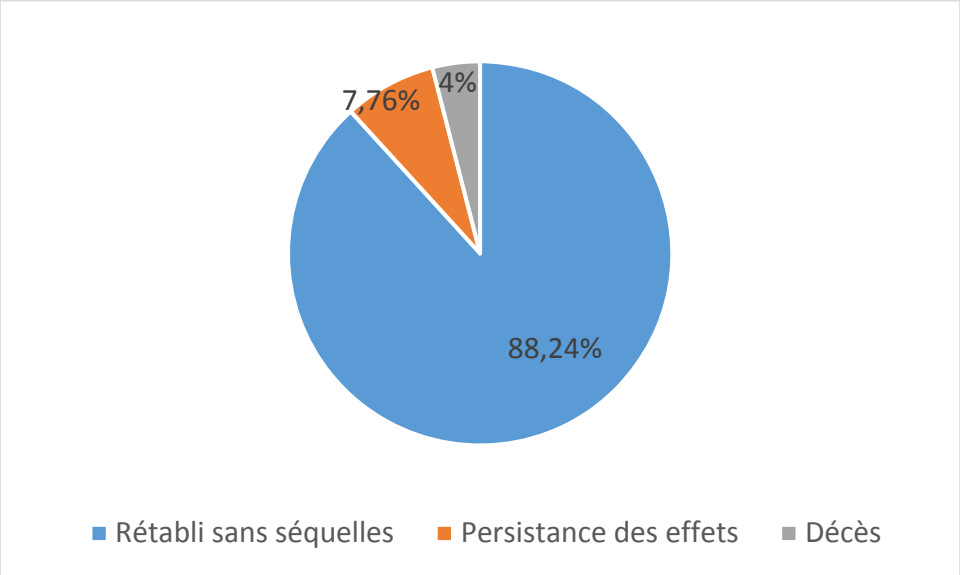


Figure 21: Répartition des patients selon l'évolution clinique.

Répartition des cas de MAPI selon l'imputabilité intrinsèque au vaccin

L'imputabilité de la MAPI au vaccin était tout au moins « *plausible* » pour 80% des cas de MAPI. Le score d'imputabilité intrinsèque est résumé sur la figure suivante.

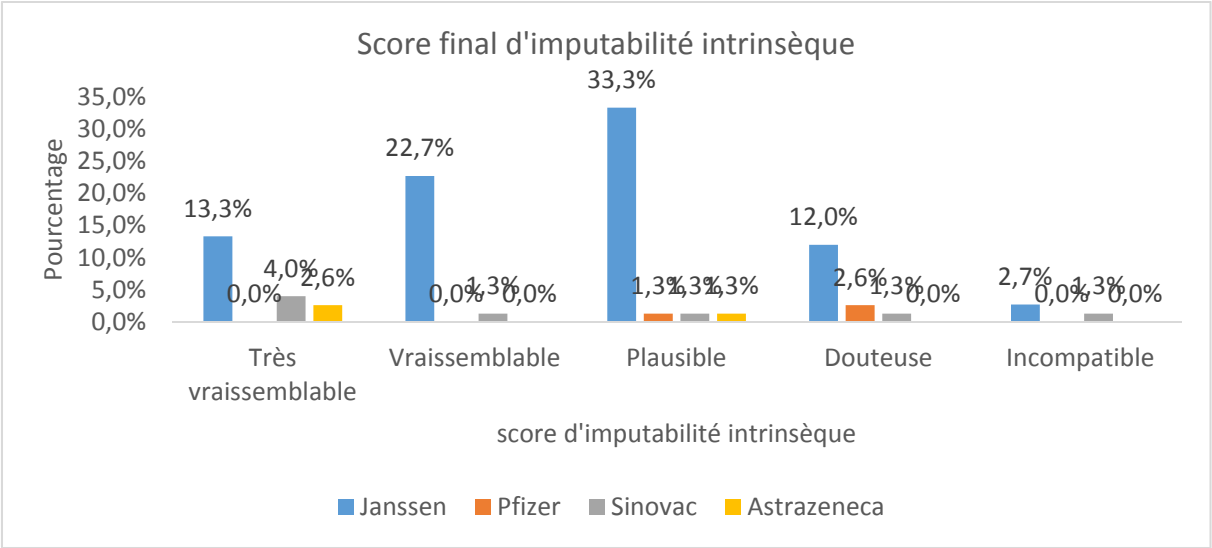


Figure 22: Score d'imputabilité intrinsèque des cas de MAPI

Tableau XXVI: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est incompatible par vaccin.

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	N	%
Scapulalgie	1	0	0	0	1	1,33
Lombalgie	0	0	0	1	1	1,33
Embolie Pulmonaire	1	0	0	0	1	1,33
Total	2	0	0	1	3	4

Quatre pourcents (4%) des MAPI avaient un score d'imputabilité intrinsèque incompatible.

Tableau XXVII: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est douteuse par vaccin.

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	N	%
Rhinite Aiguë	2	0	0	0	2	2,66
Pneumonie	0	0	1	0	1	1,33
Scapulalgie	1	0	0	0	1	1,33
Syndrome Pseudo grippal	1	0	0	0	1	1,33
Douleur Mollet	1	0	0	0	1	1,33
Contraction Du Mollet	1	0	0	0	1	1,33
Sepsis	0	1	0	0	1	1,33
Cervicalgies	1	0	0	0	1	1,33
Myalgies	1	0	0	0	1	1,33
Vertige	1	0	0	0	1	1,33
Rhinobronchite aigue	0	1	0	0	1	1,33
Total	9	2	1	0	12	16

Seize pourcent (16%) des MAPI avaient un score d'imputabilité intrinsèque douteux.

Tableau XXVIII: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est plausible par vaccin

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	n	%
Syndrome pseudo grippal	3	0	0	0	3	4
Syndrome inflammatoire généralisé	2	0	0	0	2	2,66
Pneumonie	2	0	0	0	2	2,66
Prurit oculaire	0	0	1	0	1	1,33
Bronchite aigue	0	0	1	0	1	1,33
Perforation d'UGD probable	0	0	0	1	1	1,33
Rhinobronchite aigue	0	1	0	0	1	1,33
AVC	1	0	0	0	1	1,33
CIVD	1	0	0	0	1	1,33
Dégradation de la fonction rénale	1	0	0	0	1	1,33
Brûlures Mictionnelles	1	0	0	0	1	1,33
Crampes Musculaires	1	0	0	0	1	1,33
Ulcérations Buccales	1	0	0	0	1	1,33
Paralysie Faciale Aigue	1	0	0	0	1	1,33
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1	0	0	0	1	1,33
Bronchopneumonie	1	0	0	0	1	1,33
Exacerbation d'asthme	1	0	0	0	1	1,33
Brulures mictionnelles	1	0	0	0	1	1,33
UGD probable	1	0	0	0	1	1,33
Hépatite aigüe	1	0	0	0	1	1,33
Bursite olécranienne gauche	1	0	0	0	1	1,33
Polyarthralgies	1	0	0	0	1	1,33
Scapulalgie	1	0	0	0	1	1,33
Infection digestive	1	0	0	0	1	1,33
Total	24	1	2	1	28	37,33

Trente-sept pourcent (37,33%) des MAPI avaient un score d'imputabilité intrinsèque plausible.

Tableau XXIX: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est vraisemblable par vaccin.

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	n	%
Syndrome Inflammatoire Généralisé	3	0	0	0	3	4
Pneumonie	2	0	0	0	2	2,66
Vertige	1	0	1	0	2	2,66
Polyarthralgies	1	0	0	0	1	1,33
Douleur Thoracique	1	0	0	0	1	1,33
Encéphalite Aigue	1	0	0	0	1	1,33
Covid Aggravée	1	0	0	0	1	1,33
Syndrome hémorragique	1	0	0	0	1	1,33
Douleur Abdominale	1	0	0	0	1	1,33
Anémie Hémolytique	1	0	0	0	1	1,33
Myalgies	1	0	0	0	1	1,33
Névralgie du MTG	1	0	0	0	1	1,33
Syndrome pseudo grippal	1	0	0	0	1	1,33
Total	16	0	1	0	17	22,66

Vingt-deux pourcent (22,66%) des MAPI avaient un score d'imputabilité intrinsèque vraisemblable.

Tableau XXX: Liste des cas de MAPI dont l'imputabilité intrinsèque est très vraisemblable par vaccin

	J	P	S	A	Total	
	n	n	n	n	N	%
Douleur Au Point D'injection	2	0	1	0	3	4
Anaphylaxie	0	0	2	0	2	2,66
Syndrome Inflammatoire Généralisé	0	0	0	1	1	1,33
Myalgies	2	0	0	0	2	2,66
Insomnie	1	0	0	0	1	1,33
Syndrome Pseudo grippal	1	0	0	0	1	1,33
Dysphonie	1	0	0	0	1	1,33
Asthénie	1	0	0	0	1	1,33
Pneumonie	1	0	0	0	1	1,33
Polyarthralgies	0	0	0	1	1	1,33
Tuméfaction deltoïdienne	1	0	0	0	1	1,33
Total	10	0	3	2	15	20

Vingt pourcent (20 %) des MAPI avaient un score d'imputabilité intrinsèque très vraisemblable.

- **Imputabilité extrinsèque**

Trente-deux pourcent (32%) des effets étaient attendus ou inclus dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les effets indésirables publiés étaient les plus représentés. Les détails de l'imputabilité extrinsèque sont présentés de façon globale sur la figure ci-dessous :

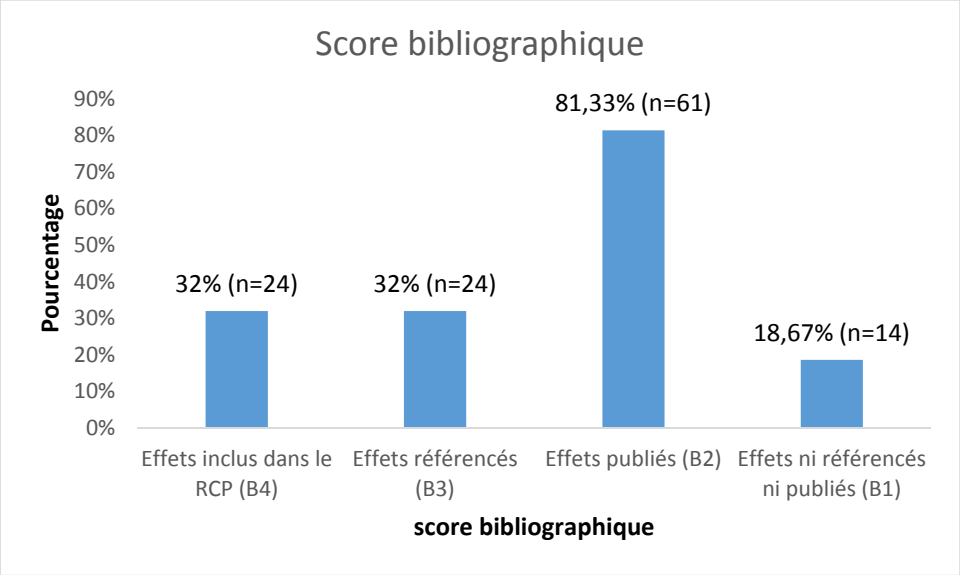


Figure 23: Répartition des cas de MAPI selon le score d'imputabilité extrinsèque ou score bibliographique.

Le profil de l'imputabilité extrinsèque par vaccin n'est pas nécessairement le même que le profil global précédemment illustré. Le vaccin Janssen est celui qui présentait le plus d'effets indésirables attendus.

Les détails de l'imputabilité extrinsèque par vaccin sont présentés dans la figure suivante.

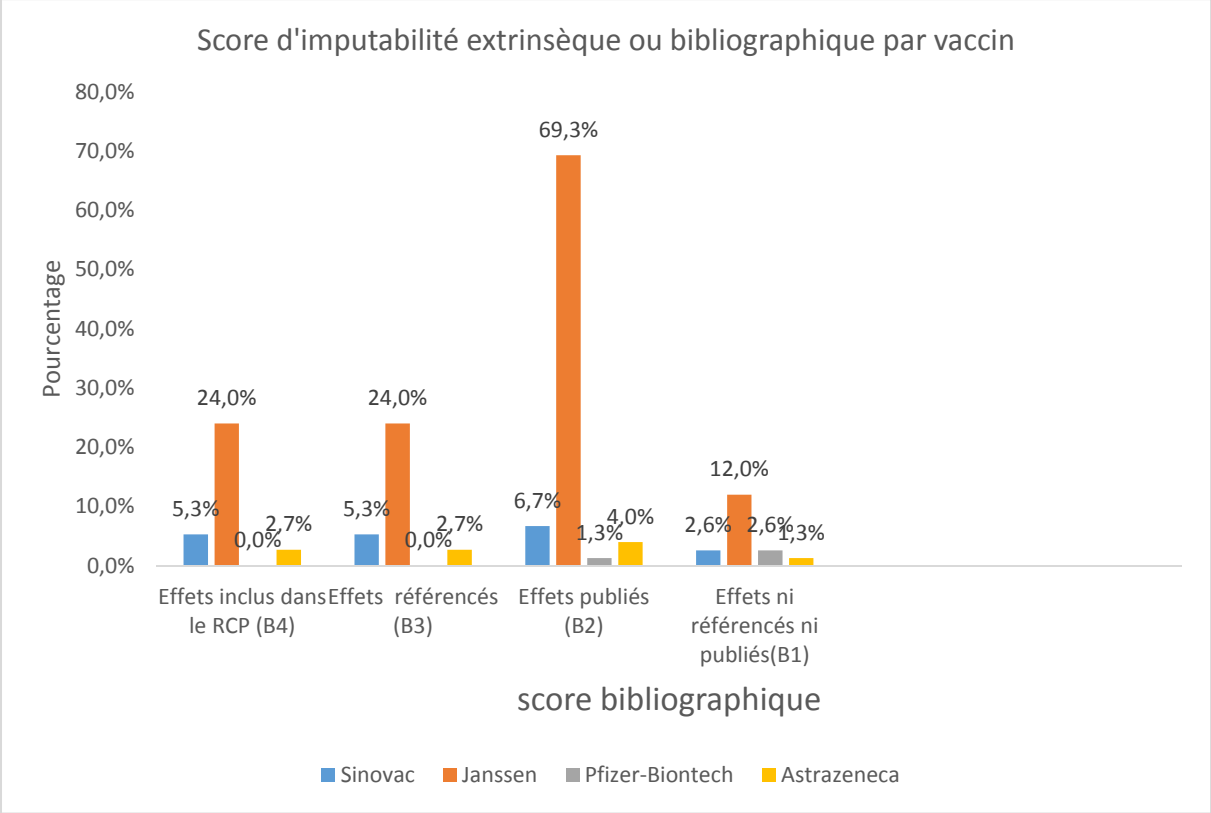


Figure 24: Score bibliographique par vaccin

- **Association entre le type de vaccin et l'imputabilité extrinsèque**

Il n'y a pas de différence significative entre les quatre vaccins en termes de distribution suivant les modalités de l'imputabilité extrinsèque.

Tableau XXXI: Association entre type de vaccin et effets inclus dans le RCP.

	Effets inclus dans le RCP		P-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
SINOVAC	4	3		1	
JANSSEN	18	43		0,31	0,06 - 1,54
Pfizer-BioNTech	0	3	0,24	0,29	0,08 - 1,3
AstraZeneca	2	2		0,75	0,06 - 8,83
Total	24	51			

Tableau XXXII : Association entre type de vaccin et effets référencés.

	Effets référencés		P-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
SINOVAC	4	3		1	
JANSSEN	18	43		0,31	0,06 - 1,54
Pfizer-BioNTech	0	3	0,24	0,29	0,08 - 1,3
AstraZeneca	2	2		0,75	0,06 - 8,83
Total	24	51			

Tableau XXXIII: Association entre type de vaccin et effets publiés.

	Effets publiés		P-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
SINOVAC	5	2		1	
JANSSEN	52	9		2,3	0,38 - 13,78
Pfizer-BioNTech	1	2	0,12	0,2	0,01 - 3,66
AstraZeneca	3	1		1,2	0,07 - 19,63
Total	61	14			

Tableau XXXIV: Association entre type de vaccin et effets non référencés non publiés.

	Effets non référencés non publiés		P-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
SINOVAC	1	6		1	
JANSSEN	8	53		0,9	0,09 - 8,53
Pfizer-BioNTech	0	3	0,12	0,85	0,16 - 4,55
AstraZeneca	1	3		2	0,09 - 44,35
Total	10	65			

Il n'existe pas une association statistiquement significative entre le type de vaccin et l'imputabilité extrinsèque.

- **Score d'informativité**
  - Méthode française

Quatre-vingt –onze (91%) des cas de MAPI avaient un score d'informativité NI2.

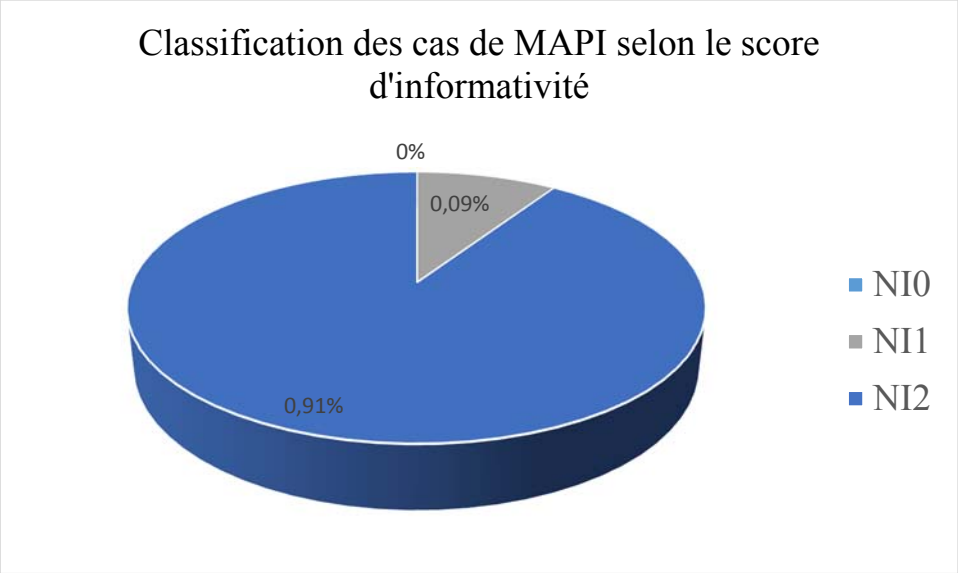


Figure 25: Répartition des cas de MAPI selon le score d'informativité de la méthode française.

3.5. Résultats de comparaison des deux (02) méthodes

Le tableau suivant compare les distributions des modalités des résultats obtenus avec les deux méthodes.

Tableau XXXV: Comparaison des distributions des deux méthodes (OMS et française).

	Cohérent	Indéterminé	Incohérent	P-value
Méthode française	80% (60)	16% (12)	4% (3)	< 0,0001
Méthode OMS	40% (30)	33,33% (25)	26,66% (20)	

La distribution n'est pas la même pour les deux méthodes. Le lien cohérent est plus retrouvé avec la méthode française. La méthode OMS est celle qui exhibe le plus les modalités ***indéterminé*** et ***incohérent***.

Les tableaux suivants montrent les concordances calculées entre les résultats des deux méthodes.

Nous avons calculé le coefficient de concordance kappa (***K***) en considérant deux (02) ou trois (03) modalités.

Tableau XXXVI: Concordance entre les résultats cohérent et incohérent

	Méthode française		Total
	Cohérent	Incohérent	
Méthode OMS			
Cohérent	**30**	0	30
Incohérent	17	**3**	20
Total	47	3	50

K = 0,52

La concordance est modérée entre la méthode OMS et la méthode française pour ces résultats en considérant que les modalités ***cohérent*** et ***incohérent.***

Tableau XXXVII: Concordance entre les résultats cohérent, indéterminé

	Méthode française		Total
	Cohérent	Indéterminé	
Méthode OMS			
Cohérent	**30**	0	30
Indéterminé	13	**12**	25
Total	43	12	55

K = 0,62

L'accord est substantiel entre les deux méthodes pour ces deux résultats.

Tableau XXXVIII: concordance entre les résultats cohérent, indéterminé et incohérent

	Méthode française			Total
	Cohérent	Indéterminé	Incohérent	
Méthode OMS				
Cohérent	**30**	0	0	30
Indéterminé	13	**12**	0	25
Incohérent	17	0	**3**	20
Total	60	12	03	75

K = 0,35

La concordance est passable entre la méthode OMS et la méthode française en considérant les trois modalités ***cohérent, indéterminé*** et ***incohérent***.

4. DISCUSSION

4.1. Atteinte des objectifs de l'étude

Au terme de notre étude, les objectifs définis ont été atteints. En effet, nous avons pu décrire les caractéristiques socio-démographiques des patients présentant un ou des MAPI et décrire les principales MAPI observées. L'étude nous a permis de déterminer le lien de causalité avec les vaccins suspectés par les deux méthodes d'imputabilité que nous avons choisies et de comparer les résultats obtenus.

4.2. Qualité, validité des résultats et limites de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les MAPI post vaccin anti-COVID-19 au CNHU-HKM de Cotonou et au CHUZ-AS.

Nous n'avons pas pu établir le lien de causalité pour tous les cas de MAPI faute de réalisation d'examens paracliniques pertinents chez certains patients. Ce qui fait que les MAPI n'ont pas pu être investiguées de façon exhaustive afin d'établir des diagnostics plus sûrs et en conséquence une imputabilité plus robuste.

4.3. Commentaire et discussion des résultats

4.3.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

- **Âge de la population étudiée**

L'âge moyen des patients de notre étude était de 40,16 ±2,60 ans. L'âge médian était de 41 ans avec les extrêmes de 20 et 66 ans. Ces résultats sont différents de ceux de Guibert en 2021 qui avait trouvé un âge moyen de 57,8 années avec les extrêmes de 10 et 103 années dans une étude sur les déclarations d'évènements indésirables suite à l'administration des vaccins Janssen , Moderna, Pfizer et Vaxzevria . Ces déclarations d'évènements ont été réalisées par les médecins généralistes français en Occitanie-Est **[20]**.

Cette discordance des résultats pourrait s'expliquer par le fait que notre étude soit réalisée dans les services de médecine qui ne reçoivent pas d'enfants et aussi du fait que la vaccination au Bénin ait démarré en ciblant prioritairement les personnes âgées avant que l'extension aux autres groupes d'âge ne soit envisagée.

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus représentée était de 20 à 50 ans .Ces résultats sont assez proches de ceux de Sultana et *al* en 2021 (30 à 60 ans) au cours d'une étude rétrospective sur les cas de MAPI survenus dans une population de sujets vaccinés en Inde **[81]**. Ces résultats se rapprochent également de ceux de Basavaraja et *al* en Inde en 2021 (18 à 45 ans) **[82]**.

- **Sexe de la population étudiée**

Nous avons noté une prédominance masculine (53,33%) avec une sex-ratio de 1,14. Gianfredi et *al* en Italie en 2021 ont par contre trouvé que les MAPI ont été plus fréquemment observées chez les femmes **[83]** . Ces résultats sont aussi différents de ceux de Guibert en France qui avait noté une prédominance féminine des MAPI (69%) **[20]**. De même, Tran et *al* en 2021 au Vietnam avaient conclu après analyse des données que les femmes se plaignaient plus souvent que les hommes de MAPI et que le sexe pourrait être un facteur important de la survenue des MAPI **[84]**.

Cette discordance de résultats pourrait s'expliquer par le fait que les patients n'aient pas été suivis chez nous depuis le début de la vaccination jusqu'à la survenue des effets indésirables. La présente étude n'est pas une étude de cohorte prospective (Cohort Event Monitoring). Elle s'est focalisée directement sur l'étude des cas.

4.3.2. Diagnostic de MAPI

- **Principales MAPI observées dans nos cas**

Les principales MAPI observées étaient le syndrome pseudo-grippal à 09,33% (n=07), la pneumonie à 08% (n=06) et le syndrome inflammatoire généralisé à 08% (n=06).

Nos résultats évoquent les mêmes tendances qualitatives que ceux de Tran et *al* au Vietnam en 2021 qui avaient trouvé majoritairement chez les sujets vaccinés avec le vaccin d'AstraZeneca, la fièvre modérée (69,4 % des patients) et les douleurs musculaires (68,6 % des patients) **[84]**.

Par contre , Dreyer et al aux États-Unis au cours de leur étude sur la fréquence des réactions aiguës à la vaccination contre la COVID-19 chez les sujets ayant terminé leur cycle complet de vaccination en 2021 pour les vaccins Pfizer, Moderna (au moins deux doses) et Janssen avaient observé comme principales MAPI, les réactions au site d'injection (78,9 % des patients), l'asthénie (70,3 % des patients) et les céphalées (49,0 % des patients**) [85]**.

Cette différence entre ces résultats et ceux issus de notre étude pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients de notre étude n'aient pas un schéma vaccinal complet.

- **Groupe nosologique de MAPI**

Les troubles généraux et anomalies au site (24%) et les affections respiratoires (24%) étaient les groupes nosologiques de MAPI les plus retrouvées dans notre étude. Basavaraja et *al*. en Inde, en 2021, avaient également trouvé que la plupart des MAPI observées appartenaient à la classe de systèmes d'organes "troubles généraux et anomalies au site d'administration" (62%) pour le vaccin d'AstraZeneca [82]**.** Tanriover et *al* avaient aussi objectivé la prédominance du même groupe nosologique mais à une fréquence plus faible (10,6%) pour le Coronavac dans un essai de phase 3 en Turquie en 2021 **[86] .**

De même Guibert avait constaté que les MAPI déclarées par les médecins généralistes au CRPV d'Occitanie-Est en France en 2021,appartenaient majoritairement à la classe «troubles généraux et anomalies au site d'administration (35,8%) **[20]**. Les résultats similaires sont aussi contenus dans le rapport de L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) :59% à Grenoble et Lyon du 24 avril au 31 décembre 2021 **[87]**.

La prédominance de ce groupe nosologique pourrait s'expliquer par le fait que les vaccins induisent plus souvent des effets de réactogénicité par activation du système immunitaire.

- **Proportion des MAPI graves**

Les MAPI graves étaient présentes dans une proportion de 30,7%. Ces résultats sont proches de ceux de Guibert (25%) **[20]** et de ceux du rapport de l'ANSM (36,1% de MAPI graves à Grenoble et Lyon) **[87]** .

Par contre, Tran et *al* au Vietnam **[84]** et Shay et *al* aux États-Unis en 2021 **[88]** n'ont rapporté respectivement que 2,4 % et 3% de MAPI graves. Au Vietnam, il s'agissait de sujets ayant reçu au moins une dose d'AstraZeneca. Aux Etats-Unis, les sujets concernés avaient plutôt reçu le vaccin Janssen **[88] .**

Cette discordance des résultats est liée aux natures différentes des études. Notre étude s'est focalisée directement sur les cas tandis que celle de Tran et *al* est de nature transversale **[84]**. Celle de Shay et *al* est une étude de cohorte **[88]**.

4.3.3. Imputabilité des MAPI au vaccin

- **Délai de survenue de la MAPI**

Le délai de survenue moyen dans notre étude était de **9,63 ±3 jours**. Le délai de survenue peut varier considérablement suivant la nature de l'étude.

Ainsi dans l'étude de Gianfredi et *al* **[83]**focalisée sur les évènements indésirables immédiats, le délai de survenue était plus court en moyenne 17 ± 0,4 minutes. De nombreuses MAPI étaient des réactions liées à l'anxiété due à la vaccination **[83]**.

- **Répartition des cas de MAPI selon le type de vaccin**

Plus de quatre cas sur cinq (82,66%) des MAPI concernaient le vaccin Janssen.

En France, pour la même période, des résultats différents ont été trouvés car une recommandation de la Haute Autorité de Santé, devant les évènements graves rapportés avec le Janssen avaient préconisé l'utilisation de ce vaccin uniquement chez les sujets de 55 ans et plus. Ainsi, les MAPI concernaient plutôt le Comirnaty de Pfizer dans une grande proportion (56,2%). Les évènements indésirables liés au vaccin Janssen ne concernaient que 0,7 % des MAPI **[20] .**

En effet ,en France , les vaccins à vecteur viral (le Janssen et Vaxzevria) sont restreints aux sujets de 55 ans et plus alors que les vaccins à ARNm n'ont pas de

restriction en primovaccination et en deuxième dose **[20] .**Il n'y avait pas de restriction selon l'âge au Bénin.

- **Lien de causalité selon la méthode de l'OMS**

Le lien de causalité était cohérent dans 40% des cas, indéterminé dans 26,66 % des cas et incohérent dans 33,33 % des cas. De tels résultats s'expliqueraient par l'insuffisance des informations requises et l'existence d'autres causes dans certains cas.

- **Imputabilité selon la méthode française**

Quatre-vingt pourcent (80 %) des effets avaient une imputabilité tout au moins plausible (cohérents), seize pourcent (16%) étaient douteux (indéterminés) et quatre pourcent (4%) étaient incompatibles (incohérents) .Ceci s'expliquerait par le fait que cette méthode n'élimine pas de façon radicale la causalité même en présence d'autres causes.

Trente-deux pourcents (32%) des effets étaient inclus dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou attendus et 68% étaient inattendus. Ceci se rapproche des résultats de Guibert (68,5% d'effets indésirables inattendus**) [20]**.

4.3.4. Comparaison des résultats des deux méthodes

- **Proportion de résultats similaires et critères de ressemblance**

Dans 60% des cas, les résultats obtenus par les deux méthodes sont similaires (40% des cas pour le lien causal cohérent, 16% pour celui indéterminé et 4% des cas pour l'incohérent). Cette similarité est due au fait que les deux méthodes aient en commun un certain nombre de critères. Il s'agit des critères chronologiques similaires tels que le délai de survenue, la réadministration et des critères sémiologiques similaires qui sont la sémiologie clinique ou paraclinique évocatrice, les facteurs favorisants et l'existence d'une autre cause. Au niveau de la méthode OMS, les questions correspondantes à chacun des critères cités sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau XXXIX: Critères chronologiques et sémiologiques similaires des deux méthodes (OMS et française)

Critères		Questions de la méthode OMS
Critères chronologiques	Délai de survenue	L'événement a-t-il eu lieu dans un intervalle de temps approprié après l'administration du vaccin ?
	Réadministration	Un événement comparable s'est-il produit après une dose précédente d'un vaccin similaire ?
Critères sémiologiques	Sémiologie clinique ou paraclinique évocatrice	Existe-il des facteurs biologiques plausibles expliquant l'événement ?
	Facteurs favorisants	Y a-t-il eu exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine avant l'événement ?
	Existence d'une autre cause	-A-t-on constaté une maladie grave avant l'événement ? -L'événement pourrait-il être une manifestation d'un autre état de santé ? -Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ? -Existe-t-il une preuve forte à l'encontre d'un lien causal ?
	Test spécifique	Un test spécifique a-t-il démontré le lien causal avec le vaccin ou un de ses composants ?

L'accord entre les deux méthodes est passable (le coefficient de concordance calculé est passable à 0,35).

- **Proportion de résultats divergents et critères de dissemblance**

Dans 40 % des cas, les résultats sont divergents ce qui diminue la concordance entre les deux méthodes.

Une telle différence s'explique par le fait que la méthode française soit plus discriminative notamment au niveau des critères chronologiques et sémiologiques qui ont plusieurs modalités : délai de survenue (suggestif, compatible et incompatible), évolution (suggestive, non concluante, non suggestive), existence d'une autre cause (présente, incomplète, absente). **Cette méthode n'exclut pas totalement le rôle du vaccin même si une autre cause est présente devant des critères chronologiques compatibles tandis qu'au niveau de la méthode OMS, l'existence d'une autre cause possible, exclut le rôle du vaccin.**

La prise en compte de ces modalités au niveau de la méthode OMS la rendrait meilleure en permettant de mieux cerner la nature du lien causal. De plus, au niveau de la méthode OMS, il y a une possibilité de confusion entre le lien causal cohérent et celui indéterminé B1, ce qui pourrait augmenter la proportion de cas indéterminés.

Certains auteurs ont également trouvé des insuffisances au niveau de la méthode OMS. Bellavite en 2020 en Italie, propose qu'au niveau de la méthode OMS, **l'évaluation de la causalité puisse exclure une association cohérente de l'événement indésirable avec le vaccin uniquement lorsque « l'autre cause » présumée est indépendante d'une interaction avec le vaccin. En outre, la littérature scientifique ne doit pas être considérée comme un critère d'exclusion** mais comme une analyse complète de toutes les preuves pour ou contre le rôle du vaccin dans l'apparition d'un effet indésirable **[89]**. En effet, le processus d'évaluation de l'OMS considère dès le départ toutes les « autres causes » possibles qui pourraient expliquer la MAPI et exclut ainsi le rôle du vaccin. Ensuite, même s'il y avait une plausibilité biologique et une compatibilité temporelle pour une association causale entre le vaccin et la MAPI, les lignes directrices demandent de rechercher toute preuve possible que le vaccin n'aurait

pas pu causer cet événement. Une telle méthode algorithmique présente plusieurs préoccupations qui sont discutées ici, au regard du caractère multifactoriel des pathologies inflammatoires et immunitaires induites par les vaccins et des connaissances émergentes sur la susceptibilité génétique aux effets indésirables. Les effets indésirables survenant après immunisation doivent être ainsi considérés comme des maladies multifactorielles .Tenant compte des raisons sus-évoquées, l'algorithme de l'OMS doit être révisé. Bellavite suggérait aussi la revue de l'algorithme OMS **[89]**.

Lee et *al* en Corée du sud en 2019 dans l'évaluation de la causalité des événements indésirables suivant l'immunisation en mettant l'accent sur le syndrome de Guillain-Barré (GBS) ont noté **que l'algorithme de l'OMS ne fournit que des instructions générales et n'est pas adapté à des événements indésirables spécifiques [90]** .Ils ont par conséquent traduit et adapté localement la structure de cette directive, puis ajouté des contenus liés au GBS.

Au vu de ce qui précède , nous proposons une version améliorée de l'algorithme de l'OMS. Bien sur des éléments peuvent être ajoutés en fonction de chaque évènement spécifique.

4.3.5. Proposition d'amélioration de la méthode OMS

- Etape 1 : éligibilité
- Etape 2 : algorithme amélioré
- Etape 3 : Classification

Etape 1 : éligibilité

Nous retenons les mêmes critères minimaux pour l'évaluation (identité du patient, nom du vaccin, nom du déclarant, diagnostic valide).

Etape 2 : algorithme amélioré

Questions	Réponses et cotation		
	Oui	Non	Inconnu
1. Le délai de survenue est-il suggestif ou compatible?	+2(suggestif) +1(compatible)	-1	0
2. Un événement comparable s'est-il produit après une dose précédente d'un vaccin similaire ?	+1	0	0
3. Existe-il des facteurs biologiques plausibles expliquant l'évènement ?	+1	0	0
4. Y a-t-il eu exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine avant l'événement ?	+1	0	0
5. A-t-on constaté une maladie grave avant l'événement ?	-1	+1	0
6. Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ?	-1	+1	0
7. L'événement pourrait-il être une manifestation d'un autre état de santé ?	-1	+1	0
8. Existe-t-il une preuve forte à l'encontre d'un lien causal ?	-1	+1	0
9. L'autre cause est-elle indépendante de toute interaction avec le vaccin ?	-1	+1	0
10. Un test spécifique a-t-il démontré le lien causal avec le vaccin ou un de ses composants ?	+1	0	0
11. Existe-t-il dans la littérature des données factuelles indiquant que ce(s) vaccin(s) peut provoquer l'événement notifié même s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ?	+1	0	0

< 0 : Incohérent

0 à 2 Indéterminé

1à 4 Possible

4 à 8 Probable } Cohérent

≥9 : Certain

Etape 3 : classification

A. Association compatible avec la vaccination

A1 : réaction liée au produit vaccinal, ou

A2 : réaction liée à un défaut de qualité du vaccin, ou

A3 : réaction liée à une erreur de vaccination, ou

A4: réaction liée à l'anxiété due à la vaccination

B. Indéterminé

B1. Lien temporel probant mais données insuffisantes pour établir un lien de causalité avec le vaccin

B2. L'analyse des facteurs révèle des tendances contradictoires quant à un lien de causalité éventuel avec la vaccination

C. Lien causal incohérent avec la vaccination (coïncidence)

Affection(s) sous-jacente(s) ou émergentes ou affection(s) causée(s) par autre chose que le vaccin

D. Inclassable

Critères minimaux non remplis, délai de survenue non renseigné

Figure 26: Classification du lien causal selon la nouvelle méthode OMS proposée

4.3.6. Perspectives

Au terme de cette étude, de nouvelles perspectives s'offrent à nous. Il s'agit entre autres de la validation de la nouvelle méthode OMS que nous avons proposée sur les cas de MAPI post-immunisation à la COVID-19. Nous pensons également étudier d'autres méthodes d'imputabilité notamment celle de Naranjo et de Liverpool et les comparer avec celles française et OMS en utilisant les cas de MAPI. Nos recherches vont s'intensifier afin de proposer une méthode plus robuste pour l'analyse causale des MAPI.

CONCLUSION & SUGGESTIONS

CONCLUSION

Au terme de cette étude menée sur l'analyse des MAPI à la COVID-19 au CNHU-HKM de Cotonou et au CHUZ-A/S, il ressort que :

Les sujets de sexe masculin sont ceux qui étaient les plus touchés avec un sexe-ratio de 1,14. L'âge moyen des patients était de 40,16 ±2,60 ans. L'âge médian était de 41 ans avec les extrêmes de 20 et 66 ans, la tranche d'âge la plus représentée était celle de 20 à 50 ans. Les agents de santé étaient les plus représentés (25,33%). Le syndrome pseudo-grippal (09,33%), la pneumonie (08%) et le syndrome inflammatoire généralisé (08%) étaient les principales MAPI retrouvées. La classe des affections respiratoires, thoraciques, médiastinales et celle des troubles généraux, anomalies au site étaient codominantes (24%). Trente pourcent (30,66%) des MAPI étaient graves. Les hospitalisations représentaient le critère de gravité prédominant (52,17 % des MAPI graves). L'âge du patient était significativement associé à la gravité de la MAPI. En général, le délai moyen d'apparition de la MAPI était de 9,63 ±3 jours et le délai médian de 05 jours avec les extrêmes allant de 0,5 à 73 jours. L'évolution était favorable dans la plupart des cas (88,24%). Tous les évènements étaient classables et 40 % avaient un lien causal cohérent avec la vaccination selon la méthode d'imputabilité de l'OMS. Avec la méthode française, l'imputabilité était tout au moins plausible pour 80 % des cas et 32 % des cas étaient des effets indésirables attendus. La concordance des résultats des deux méthodes d'imputabilité était passable.

A l'issu de notre étude, il est apparu clair de réviser la méthode OMS pour une imputabilité plus robuste.

SUGGESTIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les suggestions suivantes :

- **A l'endroit de l'Organisation Mondiale de la Santé**
  - Financer et/ou mettre en place un comité devant travailler sur l'amélioration de la méthode OMS.

- **A l'endroit de l'Etat Béninois et du Ministère de la Santé**
  - Mettre en place un Centre National de Pharmacovigilance rattaché à l'Unité de pharmacologie de la FSS de Cotonou afin d'assurer la pérennisation des activités d'analyse causale et conduire des recherche de qualité meilleure et stabiliser ainsi le système de pharmacovigilance.
  - Faciliter l'investigation minutieuse des cas de MAPI en vue de prise de décision bénéfique pour la population.
  - Maintenir la prise en charge totale gratuite des patients présentant des MAPI graves.
  - Rassurer la population sur le rapport Bénéfice/Risque favorable des vaccins.

- **A l'endroit du personnel de santé**
  - Rassurer les patients sur les effets indésirables des vaccins
  - Vacciner dans un environnement sûr
  - Encourager la vaccination et insister sur le rapport Bénéfice/Risque favorable des vaccins.
  - Renforcer les connaissances sur la prise en charge des MAPI
  - Se former sur la détermination du lien de causalité vaccinal
  - Notifier les MAPI

- **A l'endroit de la population générale**
  - Veiller à la prise en charge correcte des maladies chroniques dont ils sont porteurs avant la vaccination
  - Requérir un avis médical avant de se faire vacciner en présence d'un symptôme quelconque
  - Consultation immédiate dans n'importe quel centre de santé à l'apparition d'un signe après la vaccination.

REFERENCES

1. Statista [En ligne]. Coronavirus : nombre d'infections par pays dans le monde 2022 [cité le 19 octobre 2022].
Disponible : https://fr.statista.com/statistiques/1091585/morts-infections-coronavirus-monde/

2. Statista. [En ligne]. Coronavirus : nombre de cas par région en Chine 2022 [cité le 25 février 2022]. Disponible : https://fr.statista.com/statistiques/1101778/infections-coronavirus-chine-region/

3. Gautier M. Statista [En ligne]. Coronavirus : nombre de morts par pays dans le monde 2022 [cité le 19 octobre 2022].
Disponible : https://fr.statista.com/statistiques/1101324/morts-coronavirus-monde/

4. Statista. [En ligne]. Coronavirus : nombre d'infections par pays dans le monde 2022 [cité le 23 octobre 2022]. Disponible : https://fr.statista.com/statistiques/1091585/morts-infections-coronavirus-monde/

5. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses. SPILF. 2020 ;1(2) :18.

6. Awex.be. [En ligne]. Quel est l'impact du Covid-19 pour les entreprises et le commerce international ? [Cité le 25 février 2022]. Disponible : https://www.awex-export.be/fr/plus-d-infos/actualites/quel-est-l-impact-du-covid-19-pour-les-entreprises-et-le-commerce-international

7. de La Provôté S., Lassarade F., Eliaou J-F., Leseul G. Sénat. Sénat [En ligne]. Les aspects scientifiques et techniques de la lutte contre la pandémie de la Covid-19 [cité le 6 mars 2022].
Disponible : https://www.senat.fr/rap/r20-741/r20-741.html

8. Fonds mondial. [En ligne]. L'accès inéquitable aux outils de lutte contre le COVID-19 entrave la riposte à la pandémie [cité le 25 février 2022]. Disponible : https://www.theglobalfund.org/fr/covid-19/news/2021-11-16-inequitable-access-to-covid-19-tools-is-hindering-the-pandemic-response/

9. Organisation mondiale de la santé. [En ligne]. Dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 [cité le 6 mars 2022]. Disponible : https://www.who.int/fr/initiatives/act-accelerator

10. Gavi [En ligne]. Gavi, the Vaccine Alliance [cité le 6 mars 2022]. Disponible : https://www.gavi.org/fr

11. Commission européenne [En ligne]. Questions-réponses : Autorisation de mise sur le marché conditionnelle de vaccins contre la COVID-19 [cité le 14 novembre 2022]. Disponible : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda_20_2390

12. Andre L. Science et vie [En ligne]. Vaccins AstraZeneca et Janssen : le point sur les risques de thrombose [cité le 24 octobre 2022]. Disponible : https://scienceetvie.reworldmediafactory.com/corps-et-sante/vaccins-astrazeneca-et-janssen-le-point-sur-les-risques-de-thrombose-69125.html

13. Gouvernement de la République du Bénin [En ligne]. Vaccin contre la Covid-19 : L'engouement est remarquable au niveau du département du Littoral [cité le 27 mars 2022]. Disponible : https://www.gouv.bj/actualite/1275/vaccin-contre-covid-19-engouement-remarquable-niveau-departement-littoral/

14. Secrétariat général du Gouvernement du Bénin [En ligne]. Compte rendu du Conseil des Ministres du 01 sept. 2021 [cité le 14 novembre 2022]. Disponible : https://sgg.gouv.bj/cm/2021-09-01/

15. Vidal [En ligne]. La pharmacovigilance des vaccins contre la COVID19 [cité le 29 novembre 2022]. Disponible : https://www.vidal.fr/actualites/26398-la-pharmacovigilance-des-vaccins-contre-la-covid-19.html

16. Petousis-Harris H. Assessing the Safety of COVID-19 Vaccines: A Primer. Drug Saf. 2020;43(12):1205-10. DOI: 10.1007/s40264-020-01002-6

17. Meher BR. Need of Vibrant Vaccine Pharmacovigilance During Current Global COVID-19 Pandemic: More Than Ever. J Pharm Bioallied Sci. 2021 ;13(1) :1-3. DOI : 10.4103/jpbs.JPBS_416_20

18. Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables. 2016 update. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015.

19. Organisation mondiale de la santé [En ligne]. MODULE 3 – Classification des MAPI - Les bases de la sécurité des vaccins [cité le 28 janvier 2022]. Disponible : https://fr.vaccine-safety-training.org/classification-des-mapi.html

20. Guibert S. Étude des déclarations d'effets indésirables et des demandes de renseignements concernant la vaccination contre la COVID-19 adressées par les médecins généralistes au centre régional de pharmacovigilance d'Occitanie-Est. Hal [En ligne]. 2021 [cité le 4 novembre 2022] ;121. Disponible : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03599292

21. Cadre de Gestion Environnementale et Sociale. Financement additionnel pour le déploiement de la vaccination contre la covid-19 au Bénin - projet de préparation et de réponse à la covid-19 « p176562 ». Juin 2021 p. P176562.

22. Kern J. Futura [En ligne]. Définition | Covid-19 - Coronavirus disease 2019 | Futura Santé [cité le 9 janvier 2022]. Disponible : https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-covid-19-18585/

23. Dissociations [En ligne]. COVID-19 : Une définition simple du mot COVID-19. [Cité le 6 mars 2022]. Disponible : https://www.dicocitations.com/dico-mot-definition/186774/COVID_19.php

24. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. Infection. 2021;49(2):233-9. DOI: 10.1007/s15010-020-01531-3

25. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data [En ligne]. 2020 [cité le 20 octobre 2022]; Disponible: https://ourworldindata.org/coronavirus/country/germany

26. Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov). Infectious Disease Modelling. 2020 ;5 :248-55. DOI : 10.1016/j.idm.2020.02.001

27. Kassegne L. Splf [En ligne]. Coronavirus disease 2019 [cité le 24 octobre 2022]. Disponible : https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/Covid19-Kassegne21-03-20-reduit.pdf

28. iStock [En ligne]. Corona virus biological structure, labeled vector illustration... [cité le 28 mars 2022]. Disponible : https://www.istockphoto.com/fr/vectoriel/structure-biologique-du-virus-corona-diagramme-dillustration-vectorielle-gm1211541127-351388102

29. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. Frontiers in Microbiology [En ligne]. 2020 [cité le 28 mars 2022] ;11. Disponible : https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.00298

30. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Med Interne. 2020;41(6):375-89. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.05.003

31. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721

32. Na Zhu, Ph.D., Dingyu Zhang, MD, Wenling Wang, Ph.D., Xingwang Li, MD, Bo Yang, MS, Jingdong. [En ligne]. Un nouveau coronavirus de patients atteints de pneumonie en Chine, 2019 | NEJM [cité le 28 mars 2022]. Disponible : https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017

33. Tan J, Liu S, Zhuang L, Chen L, Dong M, Zhang J, et al. Transmission and clinical characteristics of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. Future Virology. Future Medicine; 2020;15(6):373-80. DOI: 10.2217/fvl-2020-0087

34. Wei J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. Am J Infect Control. 2016;44(9): S102-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.06.003

35. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020 ;323(15) :1488-94. DOI : 10.1001/jama.2020.3204

36. Mallapaty S. Pourlascience.fr [En ligne]. Quel est le vrai taux de mortalité du Covid-19 ? [Cité le 27 mars 2022]. Disponible : https://www.pourlascience.fr/sr/covid-19/https:https://www.pourlascience.fr/sr/covid-19/quel-est-le-vrai-taux-de-mortalite-du-covid-19-19633.php

37. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. Protein Cell. 2020;11(10):771-5. DOI: 10.1007/s13238-020-00718-6

38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052

39. Seydoux E, Homad LJ, MacCamy AJ, Parks KR, Hurlburt NK, Jennewein MF, et al. Analysis of a SARS-CoV-2-Infected Individual Reveals Development of Potent Neutralizing Antibodies with Limited Somatic Mutation. Immunity. 2020;53(1):98-105.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.001

40. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. Elsevier; 2020;395(10224):565-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8

41. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015; 1282:1-23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1

42. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta. 2020; 508:254-66. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.044

43. Jeong GU, Song H, Yoon GY, Kim D, Kwon Y-C. Therapeutic Strategies Against COVID-19 and Structural Characterization of SARS-CoV-2: A Review. Frontiers in Microbiology [En ligne]. 2020 [cité le 28 mars 2022] ;11. Disponible : https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.01723

44. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. Nature Publishing Group; 2020;20(6):355-62. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4

45. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. Genomics ; 4 février 2020 [cité le 11 novembre 2022]. Disponible : http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.03.931766

46. Vidal [En ligne]. Les traitements contre la COVID-19 [cité le 27 février 2022]. Disponible : https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/traitements.html

47. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 ;324(13) :1307-16. DOI : 10.1001/jama.2020.17021

48. Lamidhi S. Synthèse des directives prise en charge thérapeutique de covid-19 au Bénin. Bénin ; 2021 [cité le 10 novembre 2022] :7. Disponible : https://www.24haubenin.info/IMG/pdf/pos_chimio_covid_19___revise__07_08_2021_valide.pdf

49. Gallery NI. flickr [En ligne]. Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Spike Protein [cité le 10 novembre 2022].
Disponible : https://www.flickr.com/photos/nihgov/49644420096/

50. M L, G T, Khan FA, Edbey K, Gr M, Ilman A, et al. RBD targeted COVID vaccine and full-length spike-protein vaccine (mutation and glycosylation role) relationship with procoagulant effect. Journal of Child, Adult Vaccines and Immunology. 2021;5(1):001-8. DOI: 10.29328/journal.jcavi.1001007

51. Vidal [En ligne]. La vaccination contre la COVID-19 ? [cité le 6 mars 2022].
Disponible : https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/vaccins.html

52. Deluzarche C. Futura [En ligne]. Le Coronavac chinois examiné par l'Agence européenne du médicament [cité le 4 février 2022]. Disponible : https://www.futura-sciences.com/sante/breves/vaccin-anti-covid-coronavac-chinois-examine-agence-europeenne-medicament-4318/

53. Thomson R. BreakingNews.ie [En ligne]. Study shows AstraZeneca vaccine works well as third booster [cité le 4 février 2022]. Disponible : https://www.breakingnews.ie/covid-vaccine/study-shows-astrazeneca-vaccine-works-well-as-third-booster-1129230.html

54. Agence européenne du médicament [En ligne]. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen) [cité le 11 novembre 2022]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen

55. Shipping Australia [En ligne]. Seafarer access to vaccines « still remains a serious issue » [cité le 10 novembre 2022]. Disponible : https://www.shippingaustralia.com.au/seafarer-access-to-vaccines-still-remains-a-serious-issue/

56. Céline Desrumaux. Passeportsante [En ligne]. Vaccin Moderna : efficace contre les variants ? [cité le 5 février 2022]. Disponible : https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Nouvelles/Fiche.aspx?doc=vaccin-moderna-efficace-contre-variants-britannique-sud-africain

57. Sciences et Avenir [En ligne]. Covid-19: Quels sont les effets secondaires des vaccins ARN [cité le 28 mars 2022]. Disponible : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/quels-sont-les-effets-secondaires-des-vaccins-a-arn_150318

58. Gouvernement de la République du Bénin [En ligne]. Mesures urgentes pour faire face à la persistance de la pandémie de la COVID-19. [Cité le 9 janvier 2022]. Disponible : https://www.gouv.bj/actualite/1443/mesures-urgentes-faire-face-persistance-pandemie-covid-19./

59. Organisation mondiale de la Santé [En ligne]. Vaccin de Sinovac-Coronavac contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir [cité le 30 novembre 2022]. Disponible: https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know

60. République tunisienne, Comité de Veille Scientifique et suivi des vaccins anti-COVID-19. Tunisie Actu [En ligne]. Campagne nationale de vaccination contre la covid-19 Fiche technique sur les caractéristiques des vaccins Version du 2 août 2021 [cité le 10 novembre 2022]. Disponible : https://spot.tn/media/articles/Fiche-technique-Vaccins-2.8.2021.pdf

61. Chmp. Commission européenne [En ligne]. COVID-19 Vaccine Moderna, INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) Disponible: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210106150575/anx_150575_fr.pdf

62. Organisation mondiale de la Santé [En ligne]. L'OMS et l'ONU exposent la marche à suivre pour atteindre les objectifs en matière de vaccination anti-COVID-19 à l'échelle mondiale [cité le 11 novembre 2022]. Disponible : https://www.who.int/fr/news/item/07-10-2021-who-un-set-out-steps-to-meet-world-covid-vaccination-targets

63. Le Monde [En ligne]. Covid-19 : Joe Biden rend la vaccination obligatoire pour les deux tiers des salariés [cité le 12 novembre 2022]. Disponible : https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/09/10/covid-19-joe-biden-rend-la-vaccination-obligatoire-pour-des-millions-de-salaries_6094084_3244.html

64. Gouvernement [En ligne]. Info coronavirus Covid 19 - Vaccins [cité le 29 janvier 2022]. Disponible : https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins

65. Gouvernement de la République du Bénin [En ligne]. Flash Infos - Covid-19 [cité le 12 novembre 2022].
Disponible : https://www.gouv.bj/coronavirus/flashinfos/

66. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. Nat Hum Behav. Nature Publishing Group; 2021;5(7):947-53. DOI : 10.1038/s41562-021-01122-8

67. Brighton collaboration [En ligne]. Mise à jour (août 2021) COVID-19 AESI, y compris l'état des définitions de cas Brighton associées [cité le 11 novembre 2022]. Disponible : https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/COVID-19-updated-AESI-list.pdf

68. Ordre National des Pharmaciens [En ligne]. Investigation des échecs vaccinaux contre la Covid-19 : rappel de la procédure en lien avec l'évolution de la circulation du variant delta sur le territoire national [cité le 8 novembre 2022].
Disponible : https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Investigation-des-echecs-vaccinaux-contre-la-Covid-19-rappel-de-la-procedure-en-lien-avec-l-evolution-de-la-circulation-du-variant-delta-sur-le-territoire-national

69. Chmp. European Medicines Agency [En ligne]. Jcovden, inn-Covid-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]) [cité le 11 novembre 2022].
Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf

70. Chmp. Agence européenne du médicament [En ligne]. Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) [cité le 11 novembre 2022]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf

71. Chmp. Agence européenne du médicament [En ligne]. Comirnaty, INN-tozinameran, tozinameran/riltozinameran, tozinameran/famtozinameran [cité le 11 novembre 2022].
Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf

72. Chmp. Agence européenne du médicament [En ligne]. Spikevax, INN-elasomeran/imelasomeran/davesomeran [cité le 11 novembre 2022].
Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

73. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Effets indésirables du vaccin comirnaty de pfizer/biontech : ce qu'il faut savoir [cité le 11 novembre 2022].
Disponible : https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/11/20220211-covid-ei-pfizer-ps.pdf

74. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(3 Suppl 2): S483-523. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.010

75. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5):871-3. DOI: 10.1067/mai.2001.119409

76. Simons FER, Ardusso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2011 ;4(2) :13-37. DOI : 10.1097/WOX.0b013e318211496c

77. Soulaymani-Bencheikh R. Docplayer [En ligne]. Imputabilité : Concepts de Base & Méthodes [cité le 10 novembre 2022]. Disponible : https://docplayer.fr/21968240-Imputabilite-concepts-de-base-methodes.html

78. Benjelloun R. Docplayer [En ligne]. Méthode d'imputabilité française [cité le 10 novembre 2022]. Disponible : https://docplayer.fr/16719879-Methode-d-imputabilite-francaise.html

79. Montrastuc J-L., Bagheri H., Sommet A. La pharmacovigilance : Définition, fonctionnement, obligations de déclaration, intérêt pour le praticien. 181(1) :16.

80. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Therapies. 2011;66(6):517-25. DOI: 10.2515/therapie/2011073

81. Sultana A, Shahriar S, Tahsin MR, Mim SR, Fatema KR, Saha A, et al. A Retrospective Cross-Sectional Study Assessing Self-Reported Adverse Events following Immunization (AEFI) of the COVID-19 Vaccine in Bangladesh. Vaccines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;9(10):1090. DOI: 10.3390/vaccines9101090

82. Basavaraja CK, Sebastian J, Ravi MD, John SB. Adverse events following COVID-19 vaccination: first 90 days of experience from a tertiary care teaching hospital in South India. Ther Adv Vaccines Immunother. 2021; 9:25151355211055830. DOI: 10.1177/25151355211055833

83. Gianfredi V, Minerva M, Casu G, Capraro M, Chiecca G, Gaetti G, et al. Immediate adverse events following COVID-19 immunization. A cross-sectional study of 314,664 Italian subjects. Acta Biomed. 2021;92(S6): e2021487. DOI: 10.23750/abm. v92iS6.12365

84. Tran VN, Nguyen HA, Le TTA, Truong TT, Nguyen PT, Nguyen TTH. Factors influencing adverse events following immunization with AZD1222 in Vietnamese adults during first half of 2021. Vaccine. 2021;39(44):6485-91. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.09.060

85. Dreyer N, Reynolds MW, Albert L, Brinkley E, Kwon T, Mack C, et al. How frequent are acute reactions to COVID-19 vaccination and who is at risk? Vaccine. 2022;40(12):1904-12. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.12.072

86. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. Lancet. 2021 ;398(10296) :213-22. DOI : 10.1016/S0140-6736(21)01429-X

87. ATZENHOFFER, M. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN® Rapport n°6 : période du 24 septembre 2021 au 30 décembre 2021 CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon [En ligne]. Grenoble, Lyon : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2022 [cité le 27 mars 2022] p. 9. Rapport no 6. Disponible : https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/04/20220204-covid-19-vaccins-rapport-pv-janssen-6-2.pdf

88. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(18):680-4. DOI: 10.15585/mmwr.mm7018e2

89. Bellavite P. Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology. F1000Res. 2020; 9:170. DOI: 10.12688/f1000research.22600.2

90. Lee H, Kang H-Y, Cho S, Park S, Kim A-Y, Jung S-Y, et al. Causality Assessment Guidelines for Adverse Events Following Immunization with a Focus on Guillain-Barré Syndrome. Vaccines (Basel). 2020 ;8(1) :101. DOI : 10.3390/vaccines8010101

91. YVT. Organisation mondiale de la Santé [En ligne]. Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 inactivé Coronavac développé par Sinovac : Orientations provisoires [cité le 12 janvier 2023]. Disponible : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341709/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1-fre.pdf

92. ATZENHOFFER, Marina. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JCOVDEN [En ligne]. CRPV de Grenoble, CRPV de Lyon : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé ; 31 décembre 2021 [cité le 12 janvier 2023]. Rapport no 7. Disponible: https://ansm.sante.fr/uploads/2022/10/19/20221018-rapport-7-enquete-pv-vaccins-covid-janssen-csp-3.pdf

93. Edward E. Walsh, M.D., Robert W. Frenck, Jr., M.D., Ann R. Falsey, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020;1(1). DOI: 10.1056/NEJMoa2027906

94. Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, et al. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Vaccine. 2021;39(20):2791-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.02.007

95. Blanchard E, Ozier A, Janssen C, Wyplosz B, Andrejak C. Vaccination COVID en pneumologie. Rev Mal Respir. 2021;38(7):780-93. DOI: 10.1016/j.rmr.2021.07.003

96. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsen SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas A-M. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. J Thromb Haemost. 2021 ;19(7) :1771-5. DOI : 10.1111/jth.15347

97. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA : AMM européenne conditionnelle déli8vrée le 06 janvier 2021 [En ligne]. CRPV de Lille, CRPV de Besançon ; 2021 [cité le 12 janvier 2023]. Rapport no 14. Disponible : https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-moderna-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf

98. Kharoubi S. Paralysie faciale périphérique post-vaccination COVID-19 : à propos d'un cas. Pan Afr Med J. 2021 ;40 :244. DOI : 10.11604/pamj.2021.40.244.31498

99. Femme Actuelle [En ligne]. Vaccins anti-Covid-19 : quels sont les derniers effets secondaires recensés ? [cité le 12 janvier 2023]. Disponible : https://www.femmeactuelle.fr/sante/news-sante/janssen-pfizer-moderna-astrazeneca-les-effets-secondaires-des-differents-vaccins-anti-covid-19-2112847

100. Swissmedic 2019 © Copyright. [En ligne]. Effets indésirables des vaccins contre le Covid-19 en Suisse : mise à jour [cité le 12 janvier 2023]. Disponible : https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/nebenwirkungen-covid-19-impfungen-update.html

101. Brunetaud J. Mes vaccins [En ligne]. Sécurité des vaccins contre la covid 19 : nouvelles données du 16/07/2021 au 22/07/2021 [cité le 12 janvier 2023]. Disponible : http://www.mesvaccins.net/web/news/17783-securite-des-vaccins-contre-la-covid-19-nouvelles-donnees-du-16-07-2021-au-22-07-2021

102. Curcio R, Gandolfo V, Alcidi R, Giacomino L, Campanella T, Casarola G, et al. Vaccine-induced massive pulmonary embolism and thrombocytopenia following a single dose of Janssen Ad26.COV2. S vaccination. Int J Infect Dis. 2022; 116:154-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.345

103. Sriwastava S, Sharma K, Khalid SH, Bhansali S, Shrestha AK, Elkhooly M, et al. COVID-19 Vaccination and Neurological Manifestations: A Review of Case Reports and Case Series. Brain Sci. 2022 ;12(3) :407. DOI : 10.3390/brainsci12030407

104. Chiang C-Y, Chen C-Y, Yu W-L, Kan W-C, Feng Y-H. Myocardial Infarction and Azygos Vein Thrombosis After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination in a Hemodialysis Patient. Cureus. 2021;13(9): e18390. DOI: 10.7759/cureus.18390

105. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet. Elsevier ; 2020 ;396(10249) :467-78. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'enquête

Annexe 2 : Fiche de notification des effets indésirables dus à un médicament, un vaccin ou un produit de santé

Annexe 3 : Fiche d'investigation MAPI

Annexe 4 : Fiche de consentement

Annexe 5 : Résumé et références bibliographiques des cas de MAPI

Annexe 1 : Fiche d'enquête

Fiche d'enquête

« Analyse des manifestations adverses post-immunisation contre la COVID-19 dans les principaux hôpitaux de l'Atlantique et du Littoral au Bénin ».

N° ……..	Date :……/……/……
1. Renseignements généraux	
Age	…… ……années
Sexe	Masculin □ ; Féminin □
Ethnie	Fon et apparentés □ ; Yoruba et apparentés□, Mina □ ; Bariba□ Dendi□, Peulh□, autre □préciser……
Lieu de résidence	Urbain □, rural□
Profession	Professionnel de Santé □, Commerçant □, Homme D'affaire□, Ouvrier □, Artisan□, Cultivateur□, Eleveur/Pêcheur□, Ecolier/Elève/Etudiant□, Autre □ préciser……
Religion	Christianisme □ ; Islam □ ; Vodou □ ; Autre □, Préciser……
Statut matrimonial	Marié □ ; Divorcé □, Célibataire□, Union libre, Autre□, préciser……
Mode de vie	Consommation de tabac oui□, non □ ; si oui préciser durée (années)…… …… et nombre de paquet années :……
	Usage nocif d'alcool oui □ non□ ; si oui préciser durée (années) …… et quantité (gramme/jour)……
	Toxicomanie oui □ non□ si oui précisé la drogue……
	Sédentarité oui □ non□ ; si oui préciser la durée d'activité (minutes/par semaine) ……
2. Antécédents personnels	
Médicaux	Allergie à un vaccin oui□ non□ ; si oui préciser type d'allergie……et vaccin en cause……
	HTA□ ; Diabète□ ; Asthme□ ; Insuffisance rénale chronique□, Allergie médicamenteuse□, Troubles anxieux□, Maladie systémique□, Cancer□, VIH□, Tuberculose□, autre□ préciser……
	Examen (s) biologiques perturbé (s) avant la vaccination : ……
Chirurgicaux	……
Gynéco-obstétricaux	……

3. Diagnostic de MAPI	
3.1 Le patient présente-t-il les signes suivants ?	
Signes généraux	Fièvre□, Hypothermie□, Tachycardie□, Bradycardie□, Polypnée□, Sueurs Profuses□, Prise De Poids□, Hypotension Artérielle□, Hypertension Artérielle□, Ictère□, Asthénie□, Œdème des membres inférieurs□, Autre□ préciser……
	Obésité : oui□, non□ ; si oui préciser poids (Kg)…… ; Taille (m)……. et IMC (Kg /m^2)
Signes locaux au site d'administration	Douleur au point d'injection □, tuméfaction au point d'injection, autre □, préciser……....
Signes hématologiques	Syndrome hémorragique oui□, non□ ; si oui préciser purpura□ gingivorragie □ hémoptysie□, hématémèse □ méléna□ épistaxis□, autre □préciser ……
	Pâleur cutanéomuqueuse oui□, non□
Signes cardio-vasculaires	Douleur Thoracique□, Souffle Cardiaque□, Signe de Homans□, Autre□ préciser……
Signes respiratoires	Dyspnée□, toux □, signes de lutte□ autre□, préciser…….
Signes neurologiques	Coma□, Convulsion□, Céphalées □, Hémiplégie / Hémiparésie □, paralysie faciale périphérique□, paralysie faciale centrale □, Autre□ préciser……
Signes urinaires	Oligurie□, Anurie□, Hémoglobinurie□, Autre□ préciser……
Signes dermatologiques	Rash Cutané□, érythème□, vésicule□, Autre□ préciser……
Signes digestifs	Anorexie□, Douleur Abdominale□, Nausée□, Vomissement□, Dysphagie□, Constipation □, Autre□ préciser…….
Signe oculaire	Baisse de l'acuité visuelle oui□, non□
Signes ORL	Gorge Inflammatoire□, Dysphagie□, Autre□ préciser……
Signes articulaires (**Polyarthralgie, Oligo arthralgie, monoarthralgie**)	Oui□, non□ si oui préciser siège ……
Signes musculaires	Myalgies□, crampe musculaire□, faiblesse musculaire□, autre□, préciser …….....

Signes psychiques	Anxiété□, agitation□, confusion□, autre□, préciser……	
Signes gynéco-obstétricaux	…… ……	
3.2 Regroupement syndromique	Syndrome d'altération de l'état général □; Syndrome de réponse inflammatoire systémique□ ;Syndrome grippal□ ;Syndrome anémique□, Syndrome hémolytique□ ; Syndrome hémorragique□ ;Syndrome méningé□, Syndrome pyramidal □, Syndrome extrapyramidal□ ;Syndrome de Claude Bernard-Horner□ ;Syndrome confusionnel□ ;Syndrome de Guillain-Barré□, Syndrome de condensation pulmonaire□, Syndrome de détresse respiratoire aiguë □, Syndrome d'irritation péritonéale□, Syndrome néphrotique□, Syndrome néphritique □, Syndrome hémolytique et urémique□ ,Autre préciser□……..	
3.3 Diagnostic positif	……	
3.4 Diagnostic différentiel	……	
3.5 Données paracliniques		
Examens biologiques réalisés	Txd'Hb (g/dl) =……; Hte…….; GB (G/L): … Plaquette(G/L) =……TP/TCK=…… /……. ; CRP (mg/L) …… Hémoglobinurie= ……. CPK (UI/L) =……Créatininémie (mg/L) =……. DFG (ml /min/1,73m$^{2)}$ =…… TSH (ng/L) =……. T3 (ng/L) =…… T4 (ng/L) =…… ASAT (UI/L) =……. ALAT (UI/L) =……. Lipasémie (UI/L) =…… Amylasémie (UI/L) =……. Préciser autres examens réalisés : ……. …… ……. …….	
Examens d'imagerie réalisés (préciser résultats disponibles)	Scanner cérébral	AVC hémorragique□, AVC ischémique□, autre □préciser……
	Fond d'œil	Occlusion veineuse rétinienne□, hémorragie intravitréenne□, autre □préciser…….....
	Radiographie pulmonaire	Syndrome alvéolaire□, syndrome interstitiel□, autre □préciser …….

	Télécoeur	Cardiomégalie oui □ non □
	Angioscanner thoracique	Embolie pulmonaire oui □, non□ si oui préciser siège ……
	Echodoppler cardiaque :	Epanchement péricardique □, FEVG altérée□, Ischémie myocardique□, autre □préciser….....
	Echodoppler veineux des membres inférieurs	Thrombose veineuse superficielle oui□ non□ si oui préciser siège……
		Thrombose veineuse profonde oui□ non□ si oui préciser siège……
	Echographie abdominale	Pancréatite□, thrombose splénique□, autre□ préciser……. ……..
	Radiographie des articulations	Pincement de l'interligne articulaire□, condensation osseuse □, autre □préciser……..
		Préciser les articulations concernées ……
	Préciser autre(s) examen(s) réalisé(s)	…… …… ……
3.6 Quel diagnostic de MAPI a été retenu ?	Syndrome inflammatoire généralisé □ ; Douleur au point d'injection□ ; Symptômes hémorragiques□ ; CIVD□ ; Thrombocytopénie □ ; Purpura thrombopénique immunologique de novo □, Choc anaphylactique□ (**préciser grade** ……), Mort subite/décès inexpliqué □, Anosmie □ ; Agueusie□ ; Paralysie du nerf facial périphérique □ ; AVC hémorragique□, AVC ischémique□, Méningite aseptique□ Convulsions généralisées□ ;Myélite transverse□ ; Syndrome de Guillain Barré □ ,Méningoencéphalite□ , Encéphalomyélite aiguë disséminée□ Cardiomyopathie provoquée par le stress□ ; Insuffisance cardiaque□ ; Microangiopathie□ ; Myocardite□ ; Troubles du rythme cardiaque□ ; Embolie pulmonaire□ ; Syndrome de détresse respiratoire□ ; Pneumonie□ ; COVID aggravée□ ;Erythème polymorphe□ ; Vascularite cutanée□ ; Insuffisance rénale aigue□ ; Pancréatite aigüe□ ; Insuffisance	

	hépatocellulaire□, Thyroïdite subaiguë□ ; Hépatite auto-immune□ , Diabète de type 1□ , Arthrite aseptique aigue□ ;Rhabdomyolyse □ ; Thrombose veineuse profonde□ ; Thrombose veineuse superficielle□ ; Thrombose rétinienne□ ; Thrombose splénique□ ; Erythème polymorphe□, Echec de vaccination □,autre préciser ……
3.7 Dans quel groupe nosologique vous classer la MAPI ?	Troubles généraux et anomalies au site□, affections du système nerveux□, affections oculaires□, affections hématologiques□, affections immunologiques□, affections vasculaires□, affections cardiaques□, affections respiratoires, thoraciques et médiatisnales□, affections gastro-intestinales, affections hépatiques□, affections rénales et des voies urinaires□, affections métaboliques□, affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif□, infections et infestations□, affections de la peau et du tissu sous-cutané□, affections de l'oreille et du labyrinthe□ ;autre□ préciser……
3.8 Classification de la MAPI	MAPI non grave□ ; MAPI grave□.
3.9 Si MAPI grave, préciser les critères de gravité	Hospitalisation□, Décès□, Mise en jeu du pronostic vital□, Invalidité/incapacité □,autre situation □préciser ……
4. Imputabilité de l'OMS	
4.1 Etape 1	
Vaccin reçu	Sinovac □ ; Janssen □ ; Pfizer-BioNTech □ ; Spikevax (Moderna) □ ; AstraZeneca □ ; Sputnik-V □
Date de la vaccination	…../……./ ……..
Date de péremption du vaccin	…./……./ ……..
Nombre de dose reçue	01 □, 02□, 03□,
Dose de rappel ?	Oui□ non□
Dose à laquelle est apparue la MAPI ?	1ère □, 2ème□, 3ème□
Le diagnostic de MAPI correspond -il à une définition de cas ?	Oui□ ; Non□
4.2 Etapes 2 et 3	
Existe-t-il une preuve forte en faveur d'autres causes ?	

Un examen clinique du patient ou des tests de laboratoire confirment-ils une autre cause (diagnostic **alternatif**)	Oui□ ; Non □ ; Inconnu□	Remarque(s) :
Si non, Existe-t-il un lien causal connu avec le vaccin ou la vaccination ?		
Produit vaccinal		
Existe-il dans la littérature des données prouvant que ce vaccin peut provoquer l'événement notifié même s'il(s) est (sont) administré(s) correctement	Oui□ ; Non□ ; Inconnu□	Remarques :
Un test spécifique a-t-il démontré le lien causal avec le vaccin ou un de ses composants ?	Oui□ ; Non□ ; Inconnu□	
Erreur de vaccination		
A-t-on constaté une non-observance des recommandations d'utilisation du vaccin (par exemple, utilisation au-delà de la date de péremption, receveur non adéquat) ?	Oui□ ; Non□ ; Inconnu□	Remarques :
Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte (site incorrect)	Oui□ ; Non□ ; Inconnu□	
Anxiété due à la vaccination		
L'événement peut-il avoir été provoqué par l'anxiété due à la vaccination (par exemple, syncope vasovagale, hyperventilation ou trouble lié au stress) ?	Oui□ ; Non□ ; Inconnu□	
En cas de réponse affirmative à l'une des quelconque des questions en 4.2, répondre aux deux questions suivantes		
L'événement a-t-il eu lieu dans un intervalle de temps approprié après l'administration du vaccin (quelques jours à 06 semaines)	Oui□ ; Non□ ; Inconnu□	
Si non à la question précédente**,** existe-t-il une preuve forte à l'encontre d'un lien causal ?	Oui□ ; Non □ ; Inconnu□	
Autres facteurs qualifiants pour le classement		
L'événement pourrait-il être une manifestation d'un autre état de santé ?	Oui□ ; non□, inconnu □	
Un événement comparable s'est-il produit après une	Oui□ ; non□, inconnu □	

dose précédente d'un vaccin similaire ?		
Y a-t-il eu exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine avant l'événement ?	Oui□ ; non□, inconnu □	Si oui préciser :…….
A-t-on constaté une maladie grave avant l'événement ?	Oui□ ; non□, inconnu □	Si oui préciser :……..
L'événement s'est-il produit dans le passé indépendamment de la vaccination ?	Oui□ ; non□, inconnu □	
Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ?	Oui□ ; non□, inconnu □	Si oui préciser :……..
Existe-il des facteurs biologiques plausibles expliquant l'évènement ?	Oui□ ; non□, inconnu □	Si oui préciser :……..
L'évènement est-il classable ?	Oui□ ; non□	
Si oui à la question précédente, conclure	Lien causal cohérent avec la vaccination □ ; Lien causal incohérent avec la vaccination □ ; Lien indéterminé □	
4.3 Etape 4		
Si Lien causal cohérent avec la vaccination, préciser la nature	Réaction liée au produit vaccinal □ ; Réaction liée à un problème de qualité du vaccin □ ; Réaction liée à une erreur de vaccination□ ; Réaction liée à l'anxiété due à la vaccination □.	
Si lien indéterminé préciser la nature	B1 □ ; B2 □	
Si lien incohérent, préciser la cause (diagnostic alternatif)	……	
5. . Imputabilité française		
5.1 Score d'informativité (NI)		NI0 □, NI1 □, NI2□

5.2 Imputabilité intrinsèque	
Date d'apparition de la MAPI	**……/……./…….**
Apparition après administration du vaccin	Oui□ ; non□, inconnu □
Si oui à la question précédente, préciser le délai d'apparition	…… (jours)
Traitement symptomatique	Oui□ ; non, si oui préciser……
Evolution	Non évaluée □, rétabli sans séquelles□, lésion irréversible□, persistance des effets □, décès□ rétabli avec séquelles □, préciser séquelles……
Si patient rétabli, préciser réapparition de l'effet à une dose ultérieure (schéma vaccinal à plusieurs doses)	Oui□ ; non□, inconnu □
Diagnostic alternatif	Oui□ ; non□, inconnu □
Imputabilité de la MAPI au vaccin	**Incompatible□ ; Douteuse □ ; Plausible□ ; Vraisemblable □ ; Très vraisemblable□**
5.3 Imputabilité extrinsèque (score bibliographique)	
Effet inclus dans le RCP (B4)	Oui□ ; non□, inconnu □
Effet référencé (B3)	Oui□ ; non□, inconnu □
Effet publié (B2)	Oui□ ; non□, inconnu □
Effet ni référencé ni publié (B1)	Oui□ ; non□, inconnu □
6. Comparaison	
Les résultats des deux méthodes d'imputabilité sont-ils similaires ?	**Oui□ ; non□**

Annexe 2 : Fiche de notification des effets indésirables dus à un médicament, un vaccin ou un produit de santé

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN

01 BP 882 Cotonou
Tél : +229 21 33 2178/ 21 33 21 63
Adresse mail : sante.infos@gouv.bj
Site web : www.sante.gouv.bj

AGENCE BENINOISE DE REGULATION PHARMACEUTIQUE

FICHE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DUS A UN MEDICAMENT, UN VACCIN OU UN PRODUIT DE SANTE

À conserver au niveau de la zone sanitaire

Date : ..... NUM EPID: BEN/____/____/__/_____
*DDD/CCC/AA/NNNN

PATIENT
Nom : Prénoms :

Sexe : F M Age : /__/ année /__/ mois /__/ jours Poids (Kg) : Taille (Cm) :

Département : ZS : Commune : FS :

Si nouveau-né, Produit pris :
Par le patient : /____/
Par l'allaitement : /____/
Par la mère pendant la grossesse : /____/
(préciser le trimestre) :

Adresse : C/.....Maison :..... (Tél.) :.....Quartier/Village : .....Arrondissement :.....

Antécédents/facteurs favorisants : Grossesse /__/ Alcoolisme /__/ Hépatopathie /__/ Allergie /__/ Néphropathie /__/ Tabagisme /__/ Remède traditionnel /__/ Traitement chronique /__/ Réaction antérieure au même médicament ou vaccin /__/

Réaction antérieure à un autre médicament ou vaccin /__/ Autres (préciser) .....

Evénement(s) indésirables (s) :

Fièvre (>38°C) /__/ Urticaire /__/ Réaction locale sévère (>3jrs) /__/ Réaction locale sévère (<3jrs) /__/ Réaction locale sévère s'étendant au-delà de l'articulation /__/ Convulsion fébrile /__/ Convulsion non fébrile /__/ Abcès /__/ Septicémie /__/ Encéphalopathie /__/ Syndrome de choc toxique /__/ Thrombopénie /__/ Choc anaphylactique /__/ Syndrome de Lyell /__/

Si autres, Décrire .....

Date de prise/vaccination : /____/____/____/ Date d'apparition de l'évènement : /____/____/____/

Sinon délai d'apparition après la prise/vaccination : Minutes /____/ Heures /____/ Jours /____/ Mois /____/

PRODUITS SUSPECTS (médicaments, vaccins, solvants et plantes médicinales) :

N°	NOM DU PRODUIT	NOM DU FABRICANT	LIEU D'ACHAT	N° DE LOT	DATE DE PEREMPTION DU PCV préciser (Date)	VOIE D'ADMINISTRATION	POSOLOGIE	INDICATION/ Motif de Traitement	DUREE TRAITEMENT		Quantité totale prise
									DATE DE DEBUT	DATE DE FIN	
1											
2											
3											
4											
5											

Prière de cocher en cas de : Automédication /__/ Pharmacodépendance /__/ Erreur thérapeutique /__/ Prescription médicale /__/

GRAVITE	EVOLUTION	ATTITUDE ADOPTEE
/____/ Hospitalisation	/____/ Guérison sans séquelle	Arrêt du médicament: Oui /__/ Non /__/
/____/ Prolongation d'hospitalisation	/____/ Guérison avec séquelle	Si Oui, l'effet indésirable a: Disparu /__/ Diminué /__/ Persisté /__/
/____/ Incapacité ou invalidité permanente	/____/ Pas encore guéri	Diminution de la dose du médicament: Oui /__/ Non /__/ Si Oui, l'effet
/____/ Mise en jeu du pronostic vital	/____/ Complications	indésirable a: Disparu /__/ Diminué /__/ Persisté /__/
/____/ Malformation congénitale	/____/ Décès	Le médicament a-t-il été réadministré? Oui /__/ Non /__/
/____/ Décès	/____/ Inconnu	Si le médicament a été réadministré, l'effet indésirable est-il réapparu? Oui /__/ Non /__/

Pour tout produit : préciser le lieu d'acquisition Pharmacie /____/ Formation Sanitaire /____/ Rue /____/ autres /_____/**Pour les vaccins :** préciser : le lieu de la vaccination /_____/ le site d'injection (ex : Bras gauche = BG) /_____/ **Pour les plantes médicinales :** préciser la partie utilisée racine /____/ écorce /____/ feuille /____/ fleur /____/

NOTIFICATEUR :
Nom et Prénom : .....
/__/ Médecin /__/ Pharmacien /__/ Dentiste /__/ Sage-femme /__/ Infirmier Autres (à préciser) : .....
Spécialité (à préciser).....
Téléphone : ..... Email : .....
Date : ..... Signature et cachet :

DDD : Trois premières lettres du département ; CCC : Trois premières lettres de la Commune ; AA : Deux dernières chiffres de l'année ; NNNN : Numéro à quatre chiffres.

L'Agence Béninoise de Régulation Pharmaceutique est à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le vaccin, le médicament ou tout autre produit de santé, ses évènements indésirables, son utilisation et son bon usage.

Akpakpa, Donatin, Cotonou, Bénin
(+229) 21 33 08 82
contact@abrp.bj
www.abrp.bj

Annexe 3 : Fiche d'investigation MAPI

FORMULAIRE D'INVESTIGATION MAPI

(Uniquement en cas de MAPI graves – Décès / Incapacité permanente / Hospitalisation / Grappe)

Section A - Information de base

Province/Etat **District** **N° d'identification de cas**

Lieu de vaccination (✓): ☐ Etablissement de santé public ☐ Etablissement de santé privé ☐ Autre (préciser) _____
Vaccination en (✓): ☐ Campagne ☐ Routine ☐ Autre (spécifier) _____

Adresse du site de vaccination:

Nom du responsable de l'investigation:
Titre/Fonction:
N° de téléphone fixe (avec code pays):
N° de portable:

Date de l'investigation : __ __ / __ __ / __ __ __ __
Date de remplissage de ce formulaire: __ __ / __ __ / __ __
Ce rapport est: ☐ *Préliminaire* ☐ *Intermédiaire* ☐ *Final*
Courriel:

Nom du patient Sexe: ☐M ☐F
(utiliser un formulaire pour chaque cas dans une grappe)
Date de naissance (JJ/MM/AAAA): __ __ / __ __ / __ __
OU *Age au moment du déclenchement* (JJ/MM/AAAA): __ __ / __ __ / __ __ ***OU*** *Tranche d'âge:* ☐< *1 an* ☐ *1–5 ans* ☐ *>5 ans*
Adresse complète du patient avec points de reconnaissance *(Nom de rue, numéro de maison, localité, n° de téléphone, etc.)*:

Nom du vaccin/diluant administrés au patient	Date de vaccination	Heure de vaccination	Dose (ex. 1ere, 2eme, etc.)	Batch/N° de lot	Date de péremption
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant

Type de site (✓) ☐ Fixe ☐ Mobile ☐ Stratégie avancée ☐ Autre _____

Date du premier symptôme *(JJ/MM/AAAA)*: __ __ / __ __ / __ __ Heure du 1er symptôme *(hh/mm)*: __ / __
Date d'hospitalisation *(JJ/MM/AAAA)*: __ __ / __ __ / __ __
Date de la première notification à l'autorité sanitaire *(JJ/MM/AAAA)*: __ __ / __ __ / __ __

Statut à la date de l'investigation (✓): ☐ Décès ☐ Incapacité ☐ En voie de guérison ☐ Guérison complète ☐ Inconnu

En cas de décès, date et heure du décès *(JJ/MM/AAAA)*: __ __ / __ __ / __ __ __ __ *(hh/mm)*: __ __ / __ __
Autopsie réalisée? (✓) ☐ Oui (date)_____ ☐ Non ☐ Prévue le (date)_____ heure_____ Joindre le rapport (le cas échéant)

Nom **N° d'identité du cas** Page d'enquête MAPI 2/5

Section B - Information à propos du patient avant la vaccination		
Critère	**Résultat**	**Remarque (dans l'affirmative, préciser)**
Antécédents d'évènement similaire	Oui / Non / Inc.	
Manifestations indésirables après une (des) vaccination(s) antérieure(s)	Oui / Non / Inc.	
Antécédent d'allergie à un vaccin, à un médicament ou à un aliment	Oui / Non / Inc.	
Maladie préexistante (30 jours) / pathologie congénitale	Oui / Non / Inc.	
Antécédents d'hospitalisation au cours des 30 derniers jours (indiquez la cause)	Oui / Non / Inc.	
Patient actuellement sous traitement ? (Si oui, nom du médicament indication, doses & dates de traitement)	Oui / Non / Inc.	
Antécédents familiaux d'une maladie ou d'une allergie (en rapport avec la MAPI)	Oui / Non / Inc.	
Dans le cas de femmes adultes • Actuellement enceinte? Oui (semaines) _____ / Non / Ne sait pas • Actuellement allaitante? Oui / Non		
Dans le cas de nourrissons Naissance ☐ à terme ☐ avant terme ☐ après terme Poids à la naissance: Accouchement ☐ Normal ☐ Césarienne ☐ Assisté (forceps, aspiration etc.) ☐ avec complications (préciser)		

Section C - Détails du premier examen** du cas de MAPI grave		
Source d'information (✓ *tout s'applique*): ☐ **Examen par l'investigateur** ☐ **Documents** ☐ **Autopsie verbale** ☐ **Autre**_____ *En cas d'autopsie verbale, préciser la source* _____		
Nom de la personne qui a examiné/traité le patient en premier:_____ Nom des autres personnes ayant traité le patient: _____ Autres sources ayant fourni des informations (préciser): _____		
Signes et symptômes par ordre chronologique à partir du moment de la vaccination:		
Nom et coordonnées de la personne ayant rempli ce formulaire avec les données cliniques détaillées:	Fonction:	Date/heure
****Instructions – Joindre les copies de TOUS les documents disponibles (y compris la fiche de notification de cas, le résumé de diagnostic de sortie, les notes sur le cas, les rapports de laboratoire et les rapports d'autopsie) et les informations complémentaires complètes NON DISPONIBLES dans les documents existants, à savoir** • ***Si le patient a reçu un traitement médical*** – joindre les copies de tous les documents disponibles (y compris la fiche de notification de cas, le résumé de diagnostic de sortie, les rapports de laboratoire et les rapports d'autopsie, le cas échéant) et écrire uniquement les informations qui ne sont pas disponibles dans les documents attachés ci-dessous • ***Si le patient n'a pas reçu de traitement médical*** – obtenir les antécédents, examiner le patient et écrire vos observations ci-après (ajouter des feuilles additionnelles si nécessaire)		

Nom	N° d'identité du cas	Page d'enquête MAPI 3/5

Diagnostic provisoire / final:

Section D - Informations détaillées sur les vaccins fournis sur site en rapport avec les MAPI le jour correspondant										
Nombre de personnes vaccinées pour chaque antigène sur le site de la séance de vaccination. Joindre le dossier le cas échéant	Nom du vaccin									
	Nombres de doses									

a)	Quand le patient a-t-il été vacciné? (✓ le ☐ ci-dessous et répondre à TOUTES les questions)	
	☐ Pendant les premières vaccinations de la séance ☐ Pendant les dernières vaccinations de la séance ☐ Inconnu	
	Dans le cas de flacons multi doses, le vaccin a t il été administré ☐ parmi les premières doses provenant du flacon? ☐ parmi les dernières doses? ☐ inconnu	
b)	Y a-t-il eu une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations pour l'utilisation de ce vaccin?	Oui* / Non
c)	Sur la base de votre investigation, pensez-vous que le vaccin (les composants) administré(s) aurai(en)t pu ne pas être stérile(s)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
d)	Sur la base de votre investigation, pensez-vous que l'état physique du vaccin (ex. coloration turbidité, présence de substances étrangères etc.) était anormal au moment de son administration?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
e)	Sur la base de votre investigation, pensez-vous qu'une erreur dans la reconstitution/la préparation du vaccin a été commise par le vaccinateur (par exemple produit erroné, diluant erroné, mélange inapproprié, remplissage de la seringue inapproprié etc.)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
f)	Sur la base de votre investigation, pensez-vous qu'il y a eu une erreur dans la manipulation du vaccin (par exemple rupture de la chaîne de froid pendant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination etc.)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
g)	Sur la base de votre investigation, pensez-vous que le vaccin n'a pas été administré correctement (par exemple dose incorrecte, site ou voie d'administration incorrecte, pratique d'injection incorrecte etc.)?	Oui* / Non / Impossible à évaluer
h)	Nombre de personnes ayant reçu le vaccin provenant du flacon/de l'ampoule concerné	
i)	Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné pendant la même séance	
j)	Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné portant le même numéro de lot dans d'autres lieux. Préciser les lieux : _____	
k)	Ce cas fait-il partie d'une grappe ?	Oui* / Non / Inc.
	i. Dans l'affirmative, combien d'autres cas ont été détectés dans la grappe ?	
	a. Tous les cas dans la grappe ont-ils reçu le vaccin du même flacon ?	Oui* / Non / Inc.
	b. Dans la négative, nombre de flacons utilisés dans la grappe (saisir les informations séparément)	

Vous devez fournir des explications à ces questions séparément

Nom **N° d'identité du cas** Page d'enquête MAPI 4/5

Section E - Pratiques de vaccination à l'(aux) endroit(s) où le vaccin concerné a été utilisé *(Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)*				
Seringues et aiguilles utilisées:				
• Des aiguilles autobloquantes sont-elles utilisées pour la vaccination ?	Oui / Non / Inc.			
Dans la négative, spécifier le type de seringues utilisées: ☐ Verre ☐ Jetable ☐ Jetable recyclées ☐ Autre _____				
Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires:				
Reconstitution: (remplir uniquement si pertinent, sinon cocher SO (sans objet)				
• Procédure de reconstitution (✓)	Statut			
Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons du même vaccin ?	Oui	Non	SO	
Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons de différents vaccins ?	Oui	Non	SO	
Seringues différentes pour la reconstitution de chaque flacon de vaccin ?	Oui	Non	SO	
Seringues différentes pour la reconstitution à chaque vaccination ?	Oui	Non	SO	
• Les vaccins et les diluants utilisés sont-ils les mêmes que ceux qui sont recommandés par le fabricant ?	Oui	Non	SO	
Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires				

Section F - Chaîne du froid et transport *(Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)*	
Dernier point de stockage du vaccin:	
• La température du réfrigérateur utilisé pour le stockage du vaccin est-elle surveillée ?	Oui / Non
○ Dans l'affirmative, un écart supérieur à 2-8°C a-t-il été constaté après que le vaccin y a été placé ?	Oui / Non
○ Dans l'affirmative, fournir séparément des données de surveillance	
• La procédure correcte pour le stockage des vaccins, des diluants et des seringues a-t-elle été suivie?	Oui / Non / Inc.
• Y avait-il d'autres choses (autres que des vaccins et diluants du PEV) stockées dans le réfrigérateur ou le congélateur ?	Oui / Non / Inc.
• Y avait-il des vaccins reconstitués partiellement utilisés dans le réfrigérateur ?	Oui / Non / Inc.
• Y avait-il des vaccins inutilisables (périmés, sans étiquette, pastille de contrôle (PCV) au stade 3 ou 4, congelés) dans le réfrigérateur ?	Oui / Non / Inc.
• Des diluants inutilisables (périmés, différents de ceux préconisés par le fabricant, ampoules fêlées, sales) étaient-ils conservés ?	Oui / Non / Inc.
Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires	
Transport des vaccins:	
• Type de porte-vaccins utilisé ?	
• Le porte-vaccins a-t-il été envoyé au site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination ?	Oui / Non / Inc.
• Le porte-vaccins a-t-il été renvoyé depuis le site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination ?	Oui / Non / Inc.
• Un emballage isotherme a-t-il été utilisé ?	Oui / Non / Inc.
Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires	

Nom **N° d'identité du cas** Page d'enquête MAPI 5/5

Section G - Investigation auprès de la communauté ***(Veuillez-vous rendre sur place et interroger les parents/autres)***
Des événements similaires ont-ils été notifiés au même moment et dans la même localité ? Oui / Non / Ne sait pas Si oui, décrivez:
Si oui, combien d'évènements/d'épisodes?
Parmi les personnes affectées, combien sont: • Vaccinées:_____ • Non vaccinées:_____ • Ne sait pas:_____
Autres commentaires:

Section H - Autres résultats/observations/commentaires

Annexe 4 : Fiche de consentement

FICHE DE CONSENTEMENT

Etude comparative des approches OMS et française pour analyser les manifestations adverses post-immunisation contre la covid-19 dans deux hôpitaux de l'atlantique et du littoral au Benin.

Engagement du (de la) participant(e)

Je soussigné(e), (nom du participant)……...…… ……
déclare avoir lu ou avoir été informé par une tierce personne et compris le contenu de la note d'information.

Je certifie avoir discuté avec HOUNLETE Praxède et compris l'objectif, la modalité de participation, les avantages, les risques et les inconvénients de l'étude en question.

J'ai eu l'occasion de poser des questions concernant cette étude et le chercheur y a répondu à ma satisfaction.

Après réflexion et un délai raisonnable, je consens librement à prendre part à cette étude. Je sais que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.

Signature du participant……..……..…… Date……

Engagement du chercheur

Je soussigné, HOUNLETE Praxède certifie :

a) avoir expliqué au participant les termes du présent formulaire de consentement;

b) lui avoir clairement indiqué que sa participation est libre et volontaire et que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

Je m'engage à respecter la confidentialité et tout ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.

Signature du chercheur……..…… Date……

Annexe 5 : Résumé et références bibliographiques des cas de MAPI

Tableau XL:Résumé et références bibliographiques des cas de MAPI

n°	Cas	Références
01	Anaphylaxie de grade 1 survenue chez un sujet de sexe féminin âgé de 45 ans sans antécédents (ATCD) particuliers, 24 heures après une première dose de Sinovac. Mis sous traitement, l'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en faveur du rôle du vaccin.	**-[60,91]**
02	Névralgie du membre thoracique gauche survenue chez un sujet jeune de 35 ans de sexe masculin sans ATCD ,03 jours après la dose unique de Janssen. L'évolution est favorable sous traitement. Les informations recueillies semblent incriminées le vaccin.	**-[92]**
03	Syndrome pseudo grippal survenu 10 jours après la dose unique de Janssen chez un sujet jeune de 28 ans de sexe masculin sans ATCD. Mis sous traitement, l'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du rôle du vaccin car la **GE/DP était positive.**	**- [69,93]**
04	Rhinobronchite aiguë survenue 03jours après la première dose de Pfizer chez un sujet jeune de 23 ans de sexe masculin sans ATCD. Mis sous traitement, l'évolution a été marquée par une persistance des effets. Même si le délai de survenue de la symptomatologie est compatible les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin Résultat : indéterminé (B1)	
05	Pneumonie survenue chez un sujet de sexe féminin âgé de 51 ans, sans ATCD ,24heures après une première dose de Sinovac. Mis sous traitement, l'évolution a été favorable. Même si le délai de la symptomatologie est suggestif, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	- **[94]**
06	Lombalgies survenues 24 heures après une première dose de Sinovac chez un sujet de sexe féminin âgé de 51 ans sans ATCD. Sous traitement, l'évolution a été favorable. Une radiographie du rachis lombaire avait montré des **ostéophytes L4-L5,** allant donc en défaveur du rôle du vaccin.	
07	Accident vasculaire cérébral de mécanisme à élucider survenu environ 24 heures après la dose unique de Janssen chez un sujet jeune de 32 ans de sexe masculin sans ATCD, Sous traitement l'évolution a été marquée par le	**-[69,95,96]**

	décès au 1er jour (J1) d'hospitalisation. Même si le délai de survenue est suggestif les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin Résultat : indéterminé (B1)	
08	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) probable survenue environ 24 heures après la dose unique de Janssen chez un sujet jeune de 32 ans de sexe masculin sans ATCD. Sous traitement l'évolution a été marquée par le décès à J1 d'hospitalisation. Les informations recueillies semblent incriminer le vaccin. **Bilan fait : TP bas(30%), TCK allongé, thrombopénie sévère (49 G/L)**	**-[69,95,96]**
09	Bursite olécranienne gauche survenue 08 jours après la dose unique de Janssen, chez un sujet de sexe masculin âgé de 41 ans aux ATCD d'hypertension artérielle réfractaire sur rein unique gauche. Sous traitement l'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont insuffisantes bien que le délai soit probant. Résultat : indéterminé (B1) **Bilan fait : échographie des parties molles du coude (**Bursite olécranienne gauche).	
10	Dégradation de la fonction rénale survenue 08 jours après la dose unique de Janssen, chez un sujet de sexe masculin âgé de 41 ans aux ATCD d'hypertension artérielle réfractaire sur rein unique gauche suivi. Sous traitement l'évolution a été marquée par la persistance des effets. Les informations recueillies sont en défaveur du rôle du vaccin. **Bilan fait : créatininémie=17mg/l (DFG=56,7), urémie=23 g/L, glycémie=0,99, calcémie=85 mg/L.**	**-[97]**
11	Scapulalgie survenue 73 jours après la dose unique de Janssen, chez un sujet de sexe masculin âgé de 64 ans aux ATCD d'hypertension artérielle et de diabète suivis. Sous traitement l'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin car une **radiographie de l'épaule gauche a montré une ostéopénie diffuse.**	**[92]**
12	Brûlures mictionnelles survenues 24 jours après la dose unique de Janssen chez un sujet de sexe masculin âgé de 41 ans sans ATCD. Sous traitement l'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du rôle du vaccin car l'**ECBU était positif.**	

13	Crampes musculaires survenues 14 jours après la dose unique de Janssen, chez un sujet de sexe féminin âgé de 59 ans sans ATCD. Sous traitement étiologique (supplémentation calcique) l'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du rôle du vaccin. **Bilan fait : hypocalcémie=80mg/L**	
14	Ulcérations buccales survenues 14 jours après la dose unique de Janssen, chez un sujet de sexe féminin âgé de 59 ans sans ATCD. Sous traitement l'évolution a été favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1	
15	Paralysie faciale périphérique survenue 24 heures après la dose unique de Janssen, chez un sujet jeune de 23 ans de sexe féminin sans ATCD. L'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en faveur du rôle du vaccin.	**[98]**
16	Tuméfaction deltoïdienne gauche survenue 24 heures après la dose unique de Janssen, chez un sujet de 65 ans, sexe féminin hypertendue suivie. L'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	**-[69]**
17	Anaphylaxie de grade 1 24 heures après une première dose de Sinovac chez un sujet de sexe masculin âgé de 58 ans sans antécédents (ATCD) particuliers, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	**-[60]**
18	Polyarthralgies survenues 24 heures après une première dose du vaccin d'AstraZeneca chez un sujet jeune, sexe masculin âgé de 30 ans sans antécédents (ATCD) particuliers, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	**-[70]**
19	Syndrome inflammatoire aigue généraliser chez un sujet jeune, sexe masculin âgé de 30 ans sans antécédents (ATCD) particuliers, 24heures après une première dose du vaccin d'AstraZeneca, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin **Bilan fait : GEDP négative, TDR covid négatif**	**-[93]**
20	Syndrome de détresse respiratoire aiguë survenu 09 jours après administration du vaccin Janssen avec **une PCR covid positive chez** un sujet de sexe masculin âgé de 44 ans sans antécédents ATCD particuliers**.** Cet effet n'a pas été classé comme un échec devant le délai de survenu	

	inférieur à 21 jours. L'évolution a été favorable sous traitement. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin.	
21	Syndrome pseudo grippal présenté 03 jours après administration du vaccin Janssen, d'évolution favorable par un sujet jeune, sexe masculin de 25 ans sans ATC, Les informations recueillies sont en faveur du vaccin. **Bilan fait : GEDP négative, TDR covid négatif**	- **[93]**
22	Bronchopneumonie diagnostiqué 02 jours après administration du vaccin Janssen, d'évolution favorable chez un sujet de sexe masculin de 43 ans sans ATCD. . Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[94]**
23	Douleur au point d'injection présenté chez un sujet, sexe féminin de 25 ans sans ATCD, 02 jours après la 2ème dose de Sinovac, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[93]**
24	Bronchite présenté 02 jours après la 2ème dose de Sinovac, d'évolution favorable par un sujet de sexe masculin de 42 ans hypertendu suivi, Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
25	Sepsis à foyers digestif et pulmonaire diagnostiqué chez un sujet de sexe masculin de 21 ans sans ATCD, 02 jours après la 1ère dose de Pfizer, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin. **Bilan fait : GEDP positive**	
26	Polyarthralgies aigues survenues 14 jours chez un sujet de 48 ans, sexe masculin sans ATCD, 02 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[69]**
27	Douleur abdominale présentée 24 heures par un sujet de 44ans, sexe féminin sans ATCD, 24 heures après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	
28	Syndrome inflammatoire généralisé diagnostiquée, 14 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable chez un sujet de 20 ans, sexe féminin sans ATCD. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin. **Bilan fait : GEDP négative, TDR covid négatif**	- **[69,93]**

29	Pneumonie présentée 14 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable par un sujet de 48 ans, sexe masculin sans ATCD. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[94]**
30	Pneumonie survenue chez un sujet de 45 ans, sexe féminin sans ATCD, 24 heures après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est suggestif, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	- **[94]**
31	Syndrome pseudo grippal survenu 13 jours après l'injection du vaccin Janssen. Cet effet n'a pas été classé comme un échec de vaccination malgré la positivité du test antigénique covid devant le délai de survenu inférieur à 21 jours. L'évolution a été favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin. **Bilan fait : GEDP négative**	- **[69,93]**
32	Syndrome inflammatoire généralisé 09 jours après l'injection du vaccin Janssen chez un sujet de 39 ans, sexe masculin sans ATCD. L'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin. **Bilan fait : NFS normale, CRP=2,4 mg/L**	- [**69,93]**
33	Syndrome pseudo grippal survenu 17 jours après l'injection du vaccin Janssen chez une patiente de 20 ans asthmatique ayant présenté une infection au sars-cov2 un mois avant la vaccination, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin.	- **[69,93]**
34	Syndrome inflammatoire généralisé présenté 19 jours après l'injection du vaccin Janssen par un patient de 35 ans, sexe masculin sans ATCD d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin car le TDR covid et la GEDP était négatifs	- **[69,93]**
35	Douleur au point d'injection 03 jours après l'injection du vaccin Janssen chez une patiente de 65 ans, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[69,93]**
36	Polyarthralgies aigues chez un patient de 36 ans, sexe masculin sans ATCD, 14 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[67]**

37	Asthénie chez une patiente de 42 ans hypertendue et diabétique suivie 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[67]**
38	Dysphonie chez une patiente de 42 ans hypertendue et diabétique suivie 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin	
39	Syndrome pseudo grippal diagnostiquée chez une patiente de 49 ans hypertendue et diabétique suivie 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin	- **[69,93]**
40	Insomnie d'endormissement signalée par une patiente de 49 ans 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin	- **[99]**
41	Douleur au point d'injection signalée 03 jours après l'injection du vaccin Janssen par une patiente de 34 d'évolution favorable. La vaccination a été incriminée.	- **[69,93]**
42	Syndrome pseudo grippal diagnostiquée chez une patiente de 34 ans 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin	- **[69,93]**
43	Exacerbation d'asthme diagnostiquée 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, chez une patiente de 34 ans hypertendue, asthmatique et drépanocytaire SC d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin	
44	Syndrome inflammatoire généralisé présenté 24 heures après l'injection du vaccin Janssen par une patiente de 23 ans sans ATCD, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin. Bilan : GEDP négative	- **[69,93]**
45	Syndrome hémorragique (hématémèse, hématurie) signalé 24 heures après l'injection du vaccin Janssen par une patiente de 23 ans sans ATCD, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- [**67]**
46	Ulcère gastroduodénal probable chez un patient de 25 ans sans ATCD 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Même si le	

	délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
47	Sensation vertigineuse signalée par un patient de 25 ans sans ATCD 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	- **[67]**
48	Sensation vertigineuse signalée par une patiente de 36 ans sans ATCD 11 jours après l'injection la 2ème dose du Sinovac, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	- **[67]**
49	Prurit oculaire signalée par une patiente de 36 ans sans ATCD 11 jours après l'injection la 2ème dose du Sinovac, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
50	Douleur du mollet signalée par un patient de 42 ans sans ATCD ,03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
51	Contraction du mollet signalée par un patient de 42 ans sans ATCD 03 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
52	Rhinite aigue signalée par un patiente de 51 ans sans ATCD 02 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du rôle du vaccin. Bilan : CRP=18 mg/l radiographie pulmonaire normale, TDR covid positif.	
53	Sensation vertigineuse signalée par une patiente de 51 ans sans ATCD ,02 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[67]**
54	Pneumonie chez un patient de 34 ans sans ATCD 24 heures après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[94]**
55	Rhinobronchite aigue chez une patiente de 32 ans sans ATCD 29 jours après l'injection du vaccin Janssen d'évolution favorable. Même si le délai de la	

	symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
56	Rhinite aigue chez un patient de 39 ans sans ATCD 04 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin	
57	Myalgies chez un patient de 39 ans sans ATCD 04 jours après l'injection du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin car une **radiographie cervicodorsolombaire a montré une Spondylodiscarthrose étagée**	- **[67]**
58	Probable Perforation d'ulcère gastroduodénal chez un patient de 47 ans survenue 04 jours après La 1ère dose du vaccin d'AstraZeneca. Sous traitement l'évolution a été marquée par le décès au 2ème jour d'hospitalisation Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
59	Myalgies chez un patient de 41 survenues 45 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1	- **[67]**
60	Pneumonie chez un patient de 41 survenues 45 jours après l'administration du Janssen. Sous traitement l'évolution a été favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1	- **[100]**
61	Scapulalgie aigue chez un patient de 41 survenues 45 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1	- **[92]**
62	Infection digestive probable chez un patient de 41 survenues 45 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1	

63	Syndrome pseudo grippal présenté par une patiente de 41 ans 08 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin **Bilan fait : GEDP négative, TDR covid positif**	- **[69,93]**
64	Cervicalgies signalées par une patiente de 41 ans 08 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin.	
65	Myalgies signalées par une patiente de 33 ans moins de 24 heures après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[69,93]**
66	Syndrome inflammatoire généralisé chez un patient de 36 ans 18 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en faveur du vaccin.	- **[69,93]**
67	Brûlures mictionnelles chez un patient de 36 ans 18 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin.	
68	Hépatite aiguë chez un patient de 36 ans 18 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1 **Bilan fait : ASAT/ALAT supérieurs à 5 fois la normale**	**[101]**
69	Scapulalgie aigue chez un patient de 48 ans 03 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Les informations recueillies sont en défaveur du vaccin car la **radiographie de l'épaule gauche a montré une arthrose acromio-claviculaire**	- **[92]**
70	Pneumonie chez un patient de 48 ans aux ATCD d'hypertension artérielle et de rétrovirose suivies, 03 jours après l'administration du Janssen d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1	- **[100]**
71	Covid aggravée une patiente de 50 ans aux antécédents d'embolie pulmonaire et d'hypertension artérielle suivie ,10 jours après	

	l'administration du Janssen d'évolution favorable. Les informations recueillies n'incriminent pas le vaccin. **Bilan fait : scanner thoracique (pneumopathie interstitielle diffuse), TDR covid négatif**	
72	Embolie pulmonaire diagnostiquée 03 jours après la vaccination Janssen mais les symptômes sont ressentis depuis 01 semaine avant la vaccination (évolution favorable). Le vaccin n'a pas été incriminé. **Bilan fait : angioscanner thoracique (embolie pulmonaire confirmée)**	**- [69,102]**
73	Encéphalite chez un sujet jeune de sexe féminin âgée de 30 ans sans antécédents (ATCD) particuliers, 03 jours après administration du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1 **Bilan fait : scanner cérébral (images d'encéphalite), CRP =24 mg/L**	**- [103]**
74	Douleur thoracique chez un sujet jeune de sexe masculin âgé de 30 ans sans antécédents (ATCD) particuliers, 06 jours après administration du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1 **Bilan fait : ECG normal, radiographie thoracique (normale)**	**- [104]**
75	Anémie hémolytique 07 J chez un sujet jeune de sexe féminin âgé de 32ans sans antécédents (ATCD) particuliers, 06 jours après administration du vaccin Janssen, d'évolution favorable. Même si le délai de la symptomatologie est compatible, les données sont insuffisantes pour incriminer le vaccin. Résultat : indéterminé B1 **Bilan fait : NFS (anémie normocytaire normochrome régénérative à 9 g/dl, test de Coombs négatif.**	**- [105]**

TABLE DES MATIERES

ACTION DE GRÂCE ---------- i
DEDICACES ---------- iii
REMERCIEMENTS ---------- vi
HOMMAGES ---------- ix
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS ---------- xi
LISTE DES TABLEAUX ---------- xiv
LISTE DES FIGURES ---------- xvii
SOMMAIRE ---------- xx
INTRODUCTION ---------- 1
PROBLEMATIQUE ---------- 5
1. GENERALITES ---------- 10
1.1. Définitions des concepts ---------- 11
1.1.1. Manifestations adverses post-immunisation (MAPI) ---------- 11
1.1.2. Vaccin ---------- 11
1.1.3. COVID-19 ---------- 11
1.2. Epidémiologie de la COVID-19 ---------- 11
1.3. Rappels sur la COVID-19 ---------- 13
1.3.1. Nature de l'agent pathogène ---------- 13
1.3.2. Structure du SARS-CoV-2 ---------- 13
1.3.3. Génome ---------- 14
1.3.4. Réservoir du virus ---------- 15
1.3.5. Transmission ---------- 15
1.3.6. Mutation du coronavirus ---------- 16
1.3.7. Mortalité ---------- 16
1.3.8. Physiopathologie de la COVID-19 ---------- 17
a. Phase virale ---------- 17
b. Phase inflammatoire ---------- 19
c. Phase thrombotique ---------- 19

d. Atteintes d'organes ---------- 20
1.3.9. Traitement de la COVID-19 ---------- 23
1.4. Rappels sur les vaccins anti-COVID-19---------- 28
1.4.1. Cible antigénique---------- 28
1.4.2. Types de vaccins contre la COVID-19 ---------- 30
1.4.3. Développement et autorisation conditionnelle de mise sur le marché --- 33
1.4.4. Mécanisme d'action et efficacité des vaccins ---------- 34
1.4.5. Schéma vaccinal---------- 37
1.4.6. Contre-indications à la vaccination ---------- 37
1.4.7. Stratégie vaccinale ---------- 38
1.4.8. Couverture vaccinale anti-COVID-19---------- 39
1.4.9. Définition de cas de MAPI à la COVID-19.---------- 40
1.4.10. Cas d'échec de vaccination---------- 42
1.4.11. Effets indésirables des vaccins anti-COVID-19 répertoriés dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP)---------- 43
1.5. Le traitement des MAPI ---------- 47
1.6. Rappels sur les méthodes d'imputabilité ---------- 49
2. CADRE ET METHODE D'ETUDE---------- 64
2.1. Cadre d'étude :---------- 65
2.1.1. Service de médecine du Centre Hospitalier Universitaire de Zone D'Abomey Calavi/Sô-ava (CHUZ-A/S)---------- 65
2.1.2. Service de médecine interne du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM)---------- 66
2.2. Méthode d'étude---------- 66
2.2.1. Type et durée de l'étude---------- 66
2.2.2. Population d'étude ---------- 67
2.2.3. Critères d'inclusion ---------- 67
2.2.4. Echantillonnage ---------- 67
2.2.5. Les variables ---------- 67

2.2.6. Collecte des données---------- 73
2.2.6.1. Equipe de collecte des données ---------- 73
2.2.6.2. Matériel de collecte ---------- 73
2.2.6.3. Technique de collecte ---------- 73
2.2.6.4. Traitement et analyse des données---------- 73
2.3. Considérations éthiques ---------- 74
3. RESULTATS ---------- 75
3.1. Aspects épidémiologiques---------- 77
3.2. Données cliniques ---------- 80
3.3. Méthode d'imputabilité de l'OMS ---------- 87
3.4. Méthode d'imputabilité française ---------- 92
3.5. Résultats de comparaison des deux (02) méthodes ---------- 102
4. DISCUSSION---------- 104
4.1. Atteinte des objectifs de l'étude ---------- 105
4.2. Qualité, validité des résultats et limites de l'étude ---------- 105
4.3. Commentaire et discussion des résultats ---------- 105
4.3.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée -------- 105
4.3.2. Diagnostic de MAPI ---------- 106
4.3.3. Imputabilité des MAPI au vaccin ---------- 108
4.3.4. Comparaison des résultats des deux méthodes ---------- 109
4.3.5. Proposition d'amélioration de la méthode OMS ---------- 112
4.3.6. Perspectives ---------- 115
CONCLUSION & SUGGESTION ---------- 116
CONCLUSION ---------- 117
SUGGESTIONS ---------- 118
REFERENCES---------- 120
ANNEXES ---------- A
TABLE DES MATIERES---------- a

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant le peuple béninois,

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et

Devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs parents. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.

VU LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

RESUME

Introduction

Les vaccins anti-COVID entraînent des effets indésirables qui suscitent l'intérêt. Le but de notre étude est d'analyser les effets indésirables recensés dans notre milieu pour s'assurer de leur sécurité.

Méthode d'étude.

Il s'agit d'une étude de cas s'étendant sur une période de neuf (09) mois allant du 01 juin 2021 au 28 février 2022, portant sur les cas de MAPI survenant après l'administration des vaccins contre la COVID au CNHU HKM de Cotonou et au CHUZ-A/S. Les données collectées ont été traitées et analysées avec le logiciel EPIINFO version 7.21.1.0 et SPSS version 25.

Résultats

Soixante-quinze (75) patients ayant présenté des MAPI ont été inclus. On observait une prédominance masculine des cas de MAPI avec un sex-ratio de 1,14 et les agents de santé étaient les plus représentés (25,33%). Les principales MAPI appartenaient à la classe des affections respiratoires, thoraciques, médiastinales et celle des troubles généraux et anomalies au site (24%) dans une même proportion. Trente pourcents (30,66 %) des cas de MAPI étaient graves. Tous les évènements étaient classables, 40% avaient un lien causal cohérent avec la vaccination selon la méthode d'imputabilité de l'OMS. Quatre-vingt-huit pour cent (88,24%) des patients se sont rétablis sans séquelles.

Avec la méthode française, l'imputabilité était tout au moins plausible pour 80% des cas et 32 % des cas étaient attendus. L'accord entre les deux méthodes d'imputabilité était passable.

Conclusion

Les MAPI observées dans notre étude étaient majoritairement imputables aux vaccins contre la COVID-19 avec la méthode française mais dans une moindre mesure avec celle de l'OMS du fait des insuffisances de cette méthode.

Mots clés : Vaccins, COVID-19, Effets indésirables, Imputabilité.

ABSTRACT

Introduction

Anti-COVID-19 vaccines cause adverse effects that arouse interest. The purpose of our study is to analyze the adverse effects identified in our environment to ensure their safety.

Study method.

This is a study of cases extending over a period of eight (08) months from June 01 st, 2021 to February 28 th, 2022, relating to cases of AEFI occurring after administration of vaccines against COVID-19 at the CNHU HKM in Cotonou and at the CHUZ-A/S. The data collected was processed and analyzed with EPIINFO software version 7.21.1.0 and SPSS version 25.

Results

Seventy-five (75) patients with AEFI were included. There was a male predominance of AEFI cases with a sex ratio of 1.14 and health workers were the most represented (25.33%). The main AEFIs belonged to the class of respiratory, thoracic, mediastinal disorders and that of general disorders and site anomalies (24%) in the same proportion. Thirty percent (30.66%) were serious. All events were classifiable, 40% had a consistent causal link with vaccination according to the WHO causality assessment method. Eighty-eight percent (88.24%) of patients recovered without sequelae. With the French method, causality was at least plausible for 80% of cases and 32% of cases were expected. The agreement between both methods was acceptable.

Conclusion

The AEFIs observed in our study were mostly attributable to COVID-19 vaccines with French method but in a few proportions with WHO method because of insufficiencies of that method.

Key words: Vaccine, COVID – 19, AEFI, Causality assessement.