

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCH SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA DE BOUMERDES

جامعة محمد بوفرة بومرداس



Facultés Des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de MASTER II

Domaine : Science de la Nature et de la vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Pathologies Moléculaires

THEME

Efficacité des vaccins contre la COVID-19 chez le personnel de santé du CHU Nafissa Hamoud

Présenté par :

Kendel Wafa

Zemmouri Amel

Devant le jury composé de :

Mme RAHIM M.Z

MAA (FS/UMBB)

Présidente

Mme REMANA S.

MAA (FS/UMBB)

Examinatrice

Mme MAHIDDINE L.

MCB (FS/UMBB)

Promotrice

Mme REZZOUG S.

MCB (CHU Nafissa Hamoud)

Co-Promotrice

Année Universitaire (2021/2022).

Remerciements

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, et la volonté d'entamer et de terminer notre mémoire.

Au terme de ce travail ,nous adressons nos remerciement les plus sincères à notre promotrice Mme **MAHIDDINE Leila** , de nous avoir permis de bénéficier de sa pédagogie, ses compétences ,sa modestie et son aide précieuse tout au long de ce projet même pendant les moments les plus difficile.

Au terme de ce travail, nous adressons nos remerciements les plus sincères à notre Co-promotrice **Dr. REZZOUG Souhila** , Je vous serai toujours reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer dans mon projet de fin d'étude, et de m'avoir aidé avec patience et bienveillance malgré vos grandes occupations et vos professionnalisme ,et profiter de vos expérience, et vos conseils , je vous prie de trouver ici le témoignage de mes plus vifs remerciements et mon profond respect.

Nous remercions également Mme **RAHIM.M.Z** d'avoir accepté de présider notre jury de Soutenance. Ainsi qu'à Mme **REMANA.S** d'avoir accepté d'examiner ce travail. Nous tenons également à remercier tous les membres de notre jury d'avoir acceptées d'évaluer Notre travail.

Nous témoignons notre gratitude a l'ensemble de l'équipe du service Epidémiologie , et groupe vaccination , spécialement au **Pr. LAMDJADANI** qui nous a validé l'enquête épidémiologique, ainsi qu'a l'ensemble des **professionnels de santé** de différents services du CHU Nefissa Hamoud (ex Parnet) d'Hussein Dey , pour leur aimable participation à notre étude.

Merci a tous

Dédicaces

À ceux qui ont sacrifié leur vie pour moi, à ceux qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de me soutenir, à ceux qui leur amour m'a donnée la volonté pour aller plus toujours en avant, mes très chers parents « **Malika & Abd el aziz** » que Dieu les protège, aucun mot ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous souhaite que vous trouviez dans ce travail le témoignage de ma vive reconnaissance et de ma profonde estime. Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

À ma merveilleuse sœur, « **Maroua** » .

À mon très chers frère, « **Lotfi** » .

À ma cousine, « **Karima** » et son mari « **Noureddine** » et ses fils « **Malak, wail, yahia** ».

À mon binôme, « **Wafa** » .

À l'ensemble de mes enseignants

**Aux étudiantes et aux étudiants de la promotion de biotechnologie et pathologie
moléculaire 2021 / 2022**

Amel

Dédicaces

À ceux qui ont sacrifié leur vie pour moi, à ceux qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de me soutenir, à ceux qui leur amour m'a donnée la volonté pour aller plus toujours en avant, mes très chers **parents** que Dieu les protège, aucun mot ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être. Je vous souhaite que vous trouviez dans ce travail le témoignage de ma vive reconnaissance et de ma profonde estime. Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

À ma petite sœur **FEDOUA** et à mon frère **RIADH**, sans oublier ma **Grand-Mère**,

FAIZA et WASSILA

À LYNDA, ILHEM, SALIMA, SANA

**À tous ceux qui ont aidé à compléter ce mémoire
À moi-même**

À mon binôme, « **Amel** ».

À l'ensemble de mes enseignants

**Aux étudiantes et aux étudiants de la promotion de biotechnologie et pathologie
moléculaire 2021 / 2022**

Wafa

Sommaire

Introduction générale	01
Chapitre I : Synthèse Bibliographique	03
1/. Pandémie de la Covid-19	04
1.1. Historique d'apparition de la pandémie de COVID-19	04
1.2. Agent causale de l'infection	04
1.2.1. Virus SARS-CoV2	04
1.2.2. Structure du SARS-CoV2	06
1.2.3. Génome du SARS-CoV2	07
1.2.4. Modes de transmission du SARS-CoV2	09
1.2.5. Mode d'action du virus	09
1.2.6. Différents variants du coronavirus	12
1.3. Symptômes et manifestations cliniques de l'infection	13
1.4. Epidémiologie	14
1.5. Physiopathologie de la COVID-19	15
1-5-1 Réponse antivirale immédiate	15
1-5-2-Echappement et évasion virale	16
1-5-3-Réponse immunitaire de l'hôte	16
1.6. Diagnostic et prise en charge de la maladie	18
1.6.1. Diagnostic de l'infection	18
1.6.2. Protocole sanitaire	18
1.6.3. Suivi des indicateurs biologiques	19
1.6.4. Prise médicamenteuse	19
1.6.5. Hypoxie et l'oxygénothérapie	20
2/. La Vaccination contre la Covid-19	21
2.1. Principe de la vaccination	21
2.2. Les différentes technologies vaccinales développées contre la covid-19	21
2.3. Mode d'action des vaccins	23
2.4. La vaccination contre la covid-19 en Algérie	23
2.5. Apport et effets secondaires de la vaccination	24

Chapitre II : Matériels et méthodes	27
1. Population d'étude	28
2. Méthodes	28
2.1. Préparation d'un questionnaire	28
2.2. Recueil des données	29
2.3. Analyse des données	29
2.4. Analyse statistique	29
2.4.1. Calcul de la moyenne et de la médiane	29
2.4.2. Calcul de l'Ecart-type	30
2.4.3. Test de Khi-deux	30
Chapitre III : Résultats	31
1-Répartition du personnel de santé vacciné selon le sexe	32
2- Répartition du personnel de santé vacciné selon l'âge	32
3- Répartition du personnel de santé vacciné selon la wilaya de provenance	33
4-Répartition du personnel de santé vacciné selon la catégorie professionnelle	34
5- Répartition du personnel de santé vacciné selon la taille	34
6- Répartition du personnel de santé vacciné selon le poids	35
7- Répartition du personnel de santé vacciné selon le groupe sanguin	36
8- Répartition du personnel de santé vacciné selon la notion de tabagisme actif	36
9- Répartition du personnel de santé vacciné selon l'existence de comorbidités avant la vaccination contre la Covid 19	37
10- Répartition du personnel de santé vacciné selon la présence ou l'absence l'antécédents d'infection à la Covid-19 avant la vaccination	38
11- Répartition du personnel de santé selon le type de vaccin administré	40
12-Répartition du personnel de santé vacciné selon la réinfection après vaccination	40
13- Relation entre la réinfection post vaccinale et les différentes catégories Professionnelles	41
14- Relation entre la réinfection post vaccinale et le type de vaccin administré	42
15- Apparition de comorbidités suite à la vaccination contre la Covid-19	44
Chapitre IV : Discussion	45
Conclusion et perspectives	51
Références Bibliographiques	54
Annexes	70

Liste des Figures

Figure 01	Classification et taxonomie des coronavirus.	04
Figure 02	Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV).	05
Figure 03	Schéma de la structure du SARS-COV-2.	06
Figure 04	(a) Structure du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du SARS-CoV-2 (rubans bleu) complexé avec l'ACE2 humaine, (b) Le site actif de l'ACE2 (couleur jaune) qui interagit directement avec le RBD de la protéine S du SARS-CoV-2. L'interaction entre la protéine S de SARS-CoV-2 et hACE2 est stabilisée par une liaison hydrogène (lignes vertes) entre Arg439 de la protéine Spike et Glu329 du récepteur.	07
Figure 05	Présentation schématique de l'organisation du génome du SRAS-CoV-2, des ARNm et de la structure du virion.	08
Figure 06	Schéma montrant le cycle de vie du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes.	11
Figure 07	Evolution des cas cumulés en Algérie pour l'année 2022.	15
Figure 08	Implication des interférons dans la réponse immunitaire.	16
Figure 09	Répartition du personnel de santé vacciné au CHU Hussein Dey selon le sexe.	32
Figure 10	Répartition du personnel de santé vacciné au CHU Hussein Dey selon les tranches d'âges.	33
Figure 11	Répartition du personnel de santé vacciné au CHU Hussein Dey selon la wilaya d'origine.	33
Figure 12	Répartition du personnel de santé vacciné selon les catégories professionnelles.	34
Figure 13	Répartition du personnel de santé vacciné selon le groupe sanguin.	36
Figure 14	Répartition du personnel de santé vacciné selon la notion de tabagisme actif.	37
Figure 15	Répartition du personnel de santé vacciné selon l'existence de comorbidités avant la vaccination contre la Covid-19.	38
Figure 16	Répartition du personnel de santé vacciné ayant eu ou pas d'infection à la Covid-19.	39
Figure 17	Pourcentage de personnes qui ont fait une ou plusieurs infections à la Covid-19 après vaccination.	40

Liste des Tableaux

Tableau I	Rôles des protéines non structurales (NSP) exprimées par le SARS-CoV2.	09
TableauII	les différents variants du SARS-COV-2.	13
TableauIII	Répartition des cas enquêtés selon l'âge.	32
TableauIV	Répartition du personnel de santé vacciné selon la taille pour le sexe masculin et féminin séparément.	35
Tableau V	Répartition du personnel de santé vacciné selon le poids.	35
TableauVI	Répartition du personnel de santé vacciné selon l'existence de comorbidités avant la vaccination.	37
TableauVII	Répartition des cas enquêtés avec ATCD de Covid-19 selon le type de diagnostic effectué.	39
TableauVIII	Répartition des cas selon le type de vaccin administré en première dose.	40
Tableau IX	Le délai entre la prise de la première dose du vaccin anti-covid 19 et l'infection post vaccinale.	41
Tableau X	Relation existante entre l'infection post-vaccinale et les différentes catégories professionnelles.	42
Tableau XI	Relation entre le réinfection par le coronavirus et le type de vaccin administré.	43

Abréviations

3Clpro : Protéase de Type 3C
ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 1.
ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2.
AD5-NCOV: Adenovirus Type 5 Vector - Novel Coronavirus
ADE: Antibody-Dependent Enhancement
ADN: Acide Désoxyribonucléique.
AP1 : Activator Protein 1
ARG439: Arginine 439
ARN: Acide Ribonucléique.
ARNm : Acide ribonucléique messenger.
ATP : Adenosine Triphosphate
AZD : Astrazenca Vaccine
BBIBP-CORV : Institut Beijeing de Produits Biologiques
BCG : Bacille de Calmette et Guérin.
CatB/L : Cathepsine B/L
CCL : Chemokine Ligand
CD: Cluster of Differentiation.
CE : Concentration Efficace
CLIA : Clinical Laboratory Improvement Amendments
CoronaVac : Coronavirus Vaccin
CoV :Coronavirus
COVID : Maladie de Coronavirus
CRP : Protéine C Réactive
CXCL : CXC Chemokine Ligand
DAMP : Damage-associated molecular patterns
E : Enveloppe
EIM : Effet Indésirable Médicamenteux
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GSK : GlaxoSmithKline
HCoV229E : Coronavirus Humain 229E
HCoVHKU1 : Coronavirus Humain HKU1
HCoVNL63 : Coronavirus Humain NL63
HCoVOC43 : Coronavirus Humain OC43

HE : Acétyl estérase et Hémagglutination
HFNO : High Flow Nasal Oxygen
IBV : Infectious Bronchitis Virus
ICTV : Comité de Classification International
IFN : Interféron
IFNAR : Recepteur de l'Interferon-Alpha/Beta
IL : Interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRF : Facteur Régulateur de l'Interféron
JAK : Janus kinase
Ltd : Laboratoires Chinois Sinovac Biotech
M : Glycoprotéine Membranaire
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDA5 : Melanoma Differentiation-Associated Protein 5
MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MIP : Macrophage Inflammatory Proteins
Mpro : Protéase Majeure
N : Protéine Nucléocapside
NET : Neutrophil Extracellular Trap
NF-KB : Nuclear Factor of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer in B-Cells
NK : Naturel killer.
NSP : Protéines Non Structurales
Nsp14ExoN : Protéine Non Structurale 1435 Exoribonucléase
NTD : Domaine N-terminal
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORF1ab : Open Reading Frame 1ab
PEDV : Epidémie de Diarrhée Chez les Porcs
pH : Potential Hydrogen
Ppro : Protéase de Type Papaine
Pp1a : Replicase Polyprotéins
PRRsP : Pattern Recognition Receptors
PTI : Thrombocytopenique Immunitaire
RBD : Domaine de Liaison au Récepteur
RdRp : RNA-Dependent RNA Polymerase
RE : Réticulum Endoplasmique

RIG1 : Retinoic Acid-Inducible Gene I
RTC : Complexe de Réplication et de Transcription
RT-PCR : Real-Time Reverse Transcription–Polymerase Chain
S : Glycoprotéine de Pointe (Spike Protein)
S2 : Deuxième Sous-Unité
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SGB : Syndrome de Guillain-Barré
SJOV : Oxygénation par Jet Supraglottique et Ventilation
SRAS-CoV : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
STAT : Signaux de Transduction et Activateurs de Transcription
Th : Cellules T Helper
TLR : Toll Like Receptor
TM2 : Domaine Transmembranaire 2
TMPRSS2 : Sérine Protéase Transmembranaire 2
TNF : Tumor Necrosis Factor
TTS : Syndrome de Thrombocytopénie
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP : Virus-Like Particle
VOC : Variants of Concern
VRS : Virus Respiratoire Syncytial
VRS : Virus Respiratoire SyncytialZn²⁺ : Zinc

Introduction Générale

La COVID-19 (Maladie à coronavirus 2019) est une maladie infectieuse causée par un virus de la famille des Coronaviridae, le SARS-CoV2. Cette maladie de provenance zoonotique a émergé dans la ville de Wuhan en décembre 2019 dans la province de Hubei en Chine. Sa grande propagation dans le monde est à l'origine de la pandémie. Le nombre de personnes infectées a atteint 21 770 000 cas et ne cesse d'augmenter exponentiellement (Mohamed et *al.*, 2022).

Cette maladie se transmet par contact étroit avec des personnes infectées et se manifeste par la toux, de la fièvre, des courbatures et même une éventuelle insuffisance respiratoire. Certaines personnes peuvent être asymptomatique alors que d'autres progressent vers une maladie systémique et une défaillance multi viscérale. Les personnes âgées et les personnes souffrant de comorbidités courent un risque accru de décès COVID-19, suite à la présence de coagulopathie et la formation de thrombus chez les patients les plus sévères (Iba et *al.*, 2020 ; Levi et *al.*, 2020).

La lutte la plus efficace contre une pandémie nécessite impérativement la vaccination massive des populations. Un accès équitable à des vaccins sûrs et efficaces est essentiel pour mettre fin à la propagation de ce virus (OMS, 2021). A cet effet, plusieurs technologies vaccinales ont été développées en l'espace d'un temps réduit mais seul sept vaccins ont reçu l'approbation de l'OMS pour une utilisation d'urgence. Au 26 juillet 2021, plus de 3,8 milliards de doses de vaccins anti- COVID-19 ont été administrés dans le monde entier (Chau et *al.*, 2022).

Les vaccins exercent leur effet protecteur en stimulant à la fois les réponses immunitaires humorales et cellulaires (Arnold et *al.*, 2021). Les données de la littérature montrent que les vaccins anti-COVID -19 stimulent l'immunité médiée à la fois par les lymphocytes T et les anticorps qui ciblent les protéines Spikes (Amanat et *al.*, 2020 ;Vogel et *al.*,2020).

Des effets secondaires mineurs de la vaccination contre la COVID- 19 tels que la fièvre, la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires, les frissons, la diarrhée et la douleur ou bien la rougeur au point d'injection, ont été rapportés (Castells et *al.*, 2021). D'autres symptômes plus graves mais extrêmement rares sont possibles, tels que des difficultés respiratoire, des douleurs thoraciques, perte de la parole ou de la mobilité (OMS, 2022).

A l'instar des autres pays du monde, la vaccination de la population Algérienne a débuté en janvier 2021 avec pour priorité de faire vacciner les professionnels de la santé. En effet, plus de 6,48 millions d'algériens ont été vaccinés à travers le territoire national. Ce qui reste insuffisant pour une protection optimale de la population contre les différents variants du SARS-CoV2 (OMS, 2022).

L'objectif de notre présente étude est d'estimer l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 chez le personnel de santé exerçant au CHU Nafissa Hamoud (Ex Parnet), par l'étude des caractéristiques épidémiologiques des soignants inclus dans l'étude et en estimant la fréquence de l'infection au SARS- CoV2 avant et après la vaccination. Aussi, il est important de rechercher l'émergence d'éventuelles comorbidités diagnostiquées chez le personnel de santé après vaccination contre l'infection Covid 19.

Chapitre I : Synthèse Bibliographie

1/ Pandémie de la Covid-19

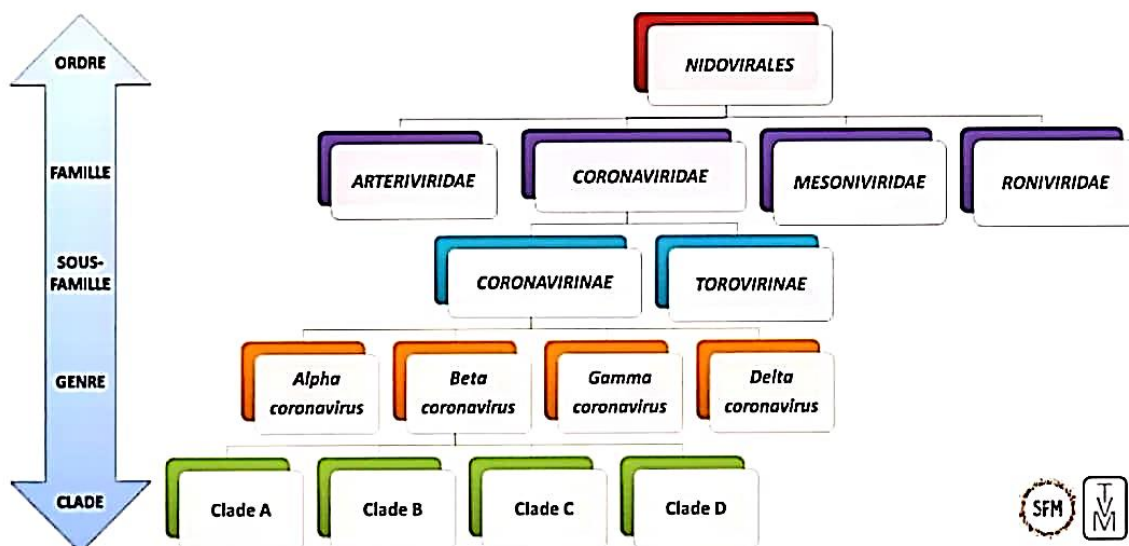
1.1/ Historique d'apparition de la pandémie de la Covid -19

L'année 2019 s'est caractérisée par l'apparition d'une pneumonie de causes inconnue à Wuhan Province du Hubei, en Chine. Les résultats des enquêtes ont conduit à l'identification par le centre chinois de contrôle et de prévention des maladies d'un nouveau coronavirus chez les patients atteints (Sohrabi *et al.*, 2019 ; Zhu *et al.*, 2019). Rapidement, un état d'urgence sanitaire a été déclaré en Chine, le 9 janvier 2020 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le virus à l'origine de cette pneumonie a été appelé pour la première fois 2019-nCoV puis SARS-CoV-2 (Alouane *et al.*, 2020). La propagation rapide de l'infection dans plus de 206 pays à travers le monde, a amené l'OMS à déclarer la pandémie mondiale (Alouane *et al.*, 2020).

1-2-Agent causale de l'infection

1-2-1- Virus SARS-CoV2

Le coronavirus (CoV) représente une famille de virus à couronnes responsables de l'apparition de plusieurs infections respiratoires et digestifs chez de nombreux mammifères et oiseaux. Selon le Comité de classification international (ICTV), les coronavirus (CoV)



appartiennent à l'ordre des Nidovirales, à la famille des Coronaviridae et à la sous-famille des Coronavirinae (**Figure 1**). Cette dernière est subdivisée en quatre genres (Alpha CoV, Beta CoV, Gamma CoV, Delta CoV) (Cui *et al.*, 2019).

Figure 1 : Classification et taxonomie des coronavirus (Traité de virologie médicale, 2019).

Les coronavirus appartenant aux genres alpha et bêta infectent les mammifères alors que le delta et le gamma infectent les oiseaux et rarement les mammifères (**Figure 2**) (Masters *et al.*, 2006). En effet, de nombreux coronavirus infectent les animaux. Parmi eux, le coronavirus responsable de l'épidémie de diarrhée chez les porcs (PEDV), et qui aurait causé le décès d'un grand nombre de porcelets d'élevage au Etats-Unis et en Asie en 2013 (Lau *et al.*, 2015). Aussi, on retrouve le Gammacoronavirus à l'origine de la bronchite infectieuse (IBV) chez le poulet (Cook *et al.*, 2012) et le coronavirus de la souris (MHV) qui provoque une hépatite et une encéphalite (Weiss *et al.*, 2011). Par ailleurs, on retrouve les coronavirus spécifique à l'Homme. On cite le HCoV229E, HCoVNL63, HCoVOC43, HCoVHKU1 et le SARS-CoV qui appartiennent au genre alpha. Il existe aussi, deux coronavirus hautement pathogène pour l'homme à savoir le MERS-CoV et le SARS-CoV2 (Wang *et al.*, 2020). Le coronavirus dit SARS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère), est d'origine zoonotique et provoque des maladies respiratoires graves pouvant causer le décès du malade (Cauchemez S *et al.*,2020). Le SARS-CoV2 est un nouveau coronavirus du genre bêta coronavirus et du sous-genre sarbecovirus (Cauchemez *et al.*, 2020). Il est le septième coronavirus pathogène de l'Homme (Xu *et al.*,2020). Ce virus affecte principalement le système respiratoire provoquant un large panel de manifestations cliniques, pouvant aller de l'infection asymptomatique aux formes graves avec SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigu) (Zou *et al.*,2020). Des signes d'une infection respiratoire avec fièvre, toux et asthénie sont observés chez la majorité des malades symptomatiques (Zou *et al.*, 2020). Le taux de mortalité est élevée chez les personnes âgées (plus de 60 ans) et chez les personnes souffrant de comorbidités (Wang *et al.*, 2020). Le séquençage du génome du Sars-CoV-2 montre une grande similarité avec un virus endémique retrouvé chez les chauves-souris de Chine et également avec certains virus isolés chez le pangolin malais suggérant que cet animal pourrait lui-même constituer un hôte intermédiaire (Cauchemaz *et al.* , 2020).

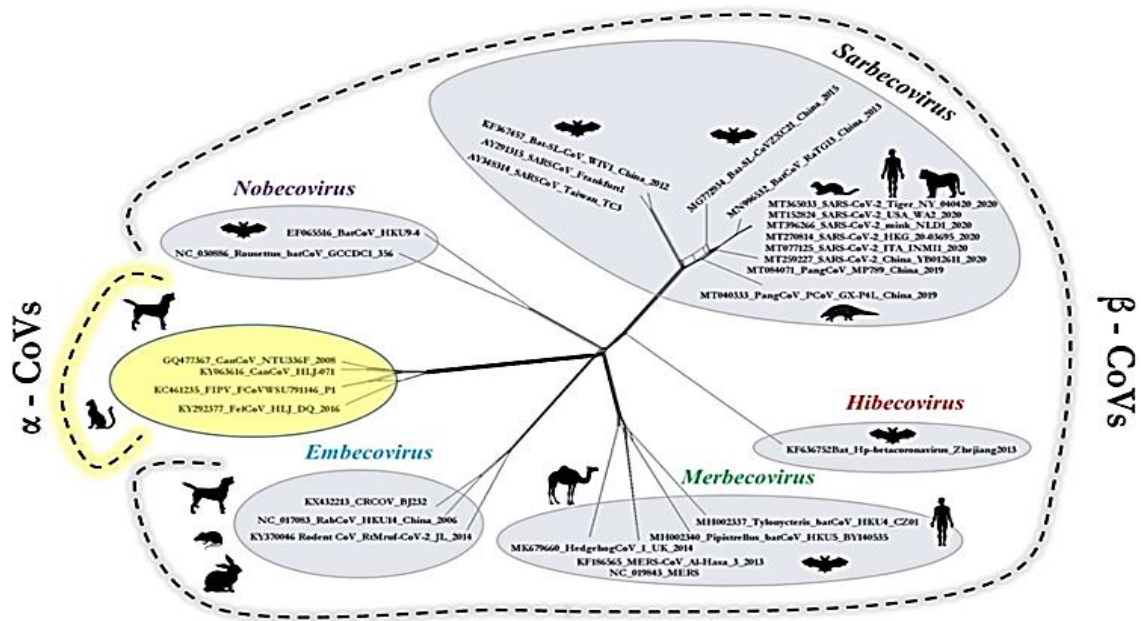


Figure 2 : Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV) (Dhama et al .,2020).

1-2-2- Structure du SARS-CoV2

Les particules du virus SARS-CoV-2 sont sphériques (**Figure 3**), avec une taille moyenne de 120 nm (Varga *et al.*,2020). Le génome de ce virus est de type ARN simple brin positif. Il présente un aspect en couronne des spicules de l'enveloppe virale en microscopie électronique (Prasad et Potdar, 2020). Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) (Kannan *et al.*, 2020).

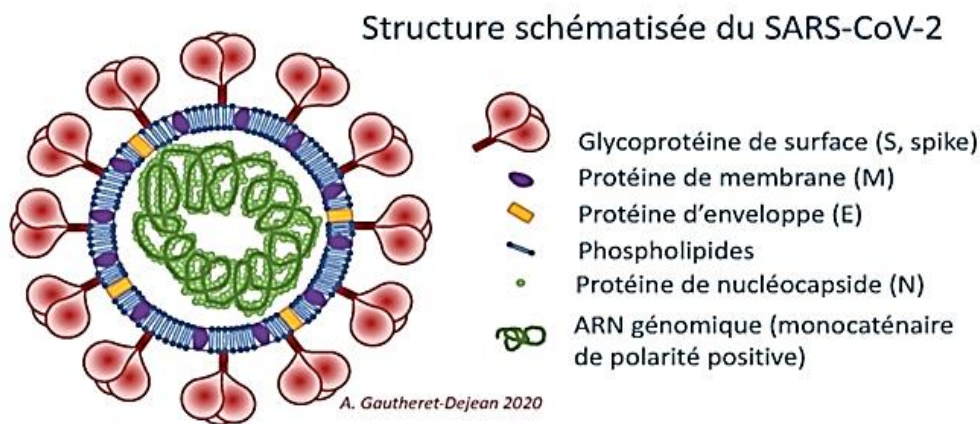


Figure 3 : Schéma de la structure du SARS-COV-2 (Agnes-Gautheret-Dejean et al. , 2020)

La pénétration du coronavirus dans les cellules hôtes est médiée par des glycoprotéines de pointe (Li *et al.*, 2016). Le SARSCoV2 reconnaît le Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) présent à la surface des cellules hôtes via le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S de surface (**Figure 4**). En effet, la protéine S est composée de deux sous-unités fonctionnelles; La sous-unité S1 est constituée d'un domaine N-terminal (NTD) et d'un domaine de liaison au récepteur (RBD). Celle-ci a pour action de se lier au récepteur de la cellule hôte. Pour la deuxième sous-unité S2, elle contient plusieurs domaines ayant pour fonction de fusionner les membranes du virus avec la cellule hôte (Du *et al.*, 2009 ; Walls *et al.*, 2020).

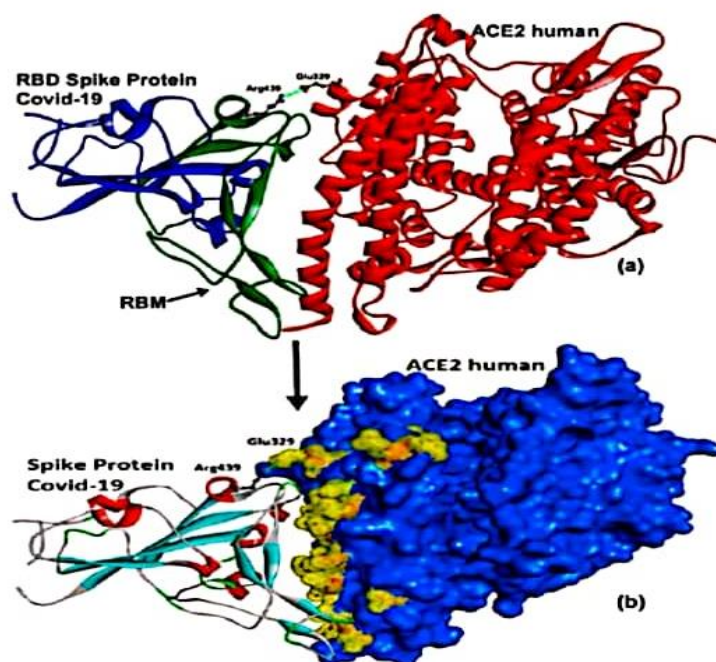


Figure 4 : (a) Structure du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du SARS-CoV-2 (rubans bleu) complexé avec l'ACE2 humaine, (b) Le site actif de l'ACE2 (couleur jaune) qui interagit directement avec le RBD de la protéine S du SARS-CoV-2. L'interaction entre la protéine S de SARS-CoV-2 et hACE2 est stabilisée par une liaison hydrogène (lignes vertes) entre Arg439 de la protéine Spike et Glu329 du récepteur (Gazzali *et al.*, 2020).

La protéine S présente deux formes structurales, fermée et ouverte alors que la protéine M présente une grande diversité en termes de contenu en acides aminés, mais conserve une similarité structurale globale au sein des différents genres. Elle possède trois domaines transmembranaires, flanqués d'une courte extrémité aminée à l'extérieur du virion et d'une longue extrémité carboxy terminale (Arndt *et al.*, 2010). La protéine E du coronavirus est la

plus petite des principales protéines structurales), elle joue un rôle dans l'assemblage, la pathogenèse et la libération du virus (Nieto-Torres *et al.*, 2014 ; Schoeman et Fielding, 2019). Cette protéine est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique) (Pervushin *et al.*, 2009). La protéine N des coronavirus est polyvalente, elle joue un rôle dans la formation de complexes avec le génome viral, facilite l'interaction avec la protéine M nécessaire lors de l'assemblage du virion, et améliore l'efficacité de la transcription du virus (Chang *et al.*, 2006 ; Sheikh *et al.*, 2020).

1.2.3/. Génome du SARS-CoV2

Le SARS-CoV2 est un virus à ARN d'environ 30 Kb. Sa structure nucléotidique suit les caractéristiques des gènes de coronavirus connus (Wu *et al.*, 2020). Cet ARN présente une région (**Figure 5**) dite ORF1ab qui couvre les deux tiers du génome viral et qui code pour le complexe de réplication-transcription, dont principalement le gène RNA-dépendant RNA Polymerase (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante ainsi qu'un grand nombre de protéines non structurales (nsp1 à nsp16) (**Tableau I**). On retrouve, une deuxième région dite ORF1b qui code le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA-dépendant RNA Polymerase (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante (Lefevre *et al.*, 2020). La troisième partie du génome du SARS-CoV2 code pour des protéines structurales Gp spike (S), enveloppe (E), nucléocapside (N) et la membrane (M). De plus, on retrouve six ORF (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 et ORF10) dont on ignore le rôle (Malik *et al.*, 2020).

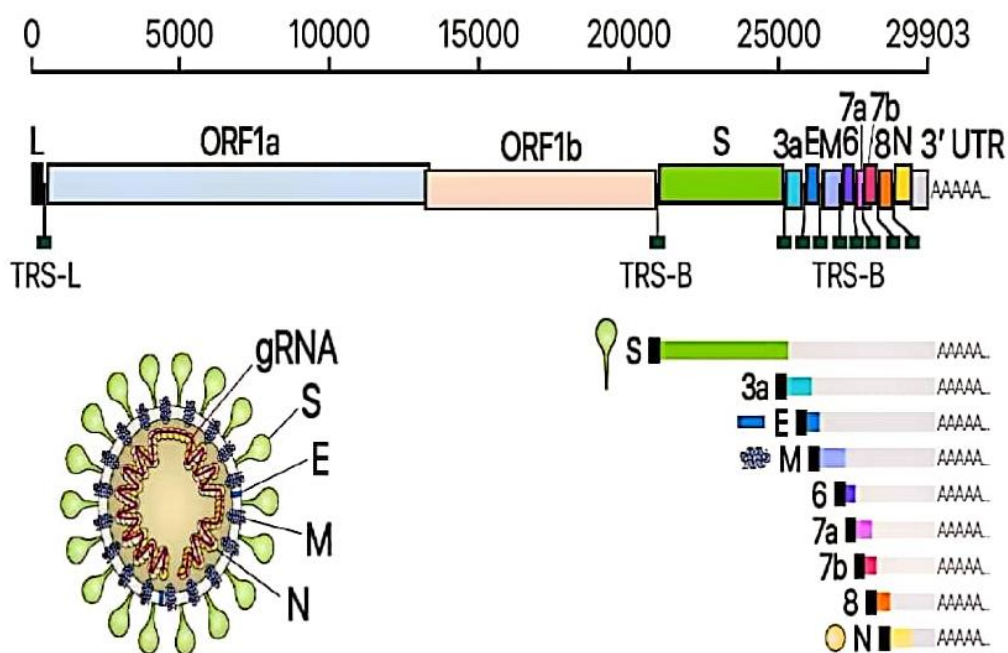


Figure 5: Présentation schématique de l'organisation du génome du SRAS-CoV-2, des ARNm et de la structure du virion (Kim *et al.*, 2020).

Tableau I: Rôles des protéines non structurales (NSP) exprimées par le SARS-CoV2 (Naqvi *et al.*, 2020 ; Yoshimoto, 2020).

Protéine	Taille (aa)	Description	Fonction proposée
<i>Nsp1</i>	180	Protéine leader	Induit le clivage de l'ARNm de l'hôte
<i>Nsp2</i>	638	Produit de la réplicase essentiel pour la réplication virale	Se lie aux Prohibitine 1 et 2
<i>Nsp3</i>	1945	Protéinase contenant plusieurs domaines.	Libère les Nsp1, Nsp2 et Nsp3 de la région N-terminale des polyprotéines 1a et 1ab
<i>Nsp4</i>	500	Contient le domaine transmembranaire 2 (TM2)	Réarrangement de la membrane
<i>Nsp5</i>	306	Protéinase de type 3C	Impliqué dans le traitement de la polyprotéine virale pendant la réplication
<i>Nsp6</i>	290	Domaine transmembranaire Putatif	Joue un rôle dans l'induction initiale des autophagosomes du réticulum endoplasmique de l'hôte
<i>Nsp7</i>	83	ARN polymérase ARN-dépendante	Forme un complexe avec Nsp8 (section suivante) et Nsp12 pour produire l'activité ARN polymérase de Nsp8.
<i>Nsp8</i>	198	ARN polymérase	Stimule Nsp12
<i>Nsp9</i>	113	Liaison ARN viral protéine	Participe à la réplication virale en agissant comme une liaison SS RNA (virus à ARN monocaténaire) protéine.
<i>Nsp10</i>	139	Similaire à un facteur de Croissance	Joue un rôle essentiel dans la coiffe des ARNm viraux
<i>Nsp11</i>	13	–	–
<i>Nsp12</i>	932	ARN polymérase ARN dépendante	Responsable de la réplication et de la transcription de l'ARN viral du génome
<i>Nsp13</i>	601	Hélicase	Déroutement de l'ARN duplex
<i>Nsp14</i>	527	Relecture du domaine exoribonucléase	Activité exoribonucléase
<i>Nsp15</i>	346	EndoRNAse	Dégrade l'ARN en pour échapper à la défense de l'hôte.
<i>Nsp16</i>	298	2'-O-ribose Méthyltransférase	Intervient dans la méthylation.

1-2-4- Modes de transmission du SARS-CoV2

Le SARS-CoV2 se transmet d'une personne à une autre, par contact direct ou bien indirect par les gouttelettes respiratoires, suite à une inhalation ou dépôt sur les muqueuses contenant des aérosols en toussant ou en parlant . En effet, les virus peuvent être transmis indirectement en touchant une surface ou un objet préalablement contaminé par le virus, puis en se touchant le visage, les yeux ou la bouche (OMS, 2020).

La période d'incubation du SARS-CoV2 est estimée de 1 à 14 jours, avec une médiane de 5 à 6 jours. L'infection culmine environ 1 jour avant l'apparition des symptômes et diminue au bout de 7 jours (McAloon *et al.*, 2020). De manière usuelle, le degré de propagation des infections (R_0) est défini comme le nombre prévu de nouveaux cas d'infections directement causés par des individus malades dans une population susceptible d'être infectée (Pedersen *et al.*, 2020). Pour ce qui est de la Covid 19, l'indice R_0 a été estimé au début de 2020 à 3,28 en Chine (Pedersen *et al.*, 2020). Sachant que le degré de propagation d'un virus est affecté par les facteurs biologiques suivants :

- La voie d'infection et le mode de transmission, qui reste plus ou moins constants au cours d'une épidémie,
- La fréquence des contacts entre les personnes dans une même population et le contact entre une personne infectée et une personne susceptible d'être infectée,
- Risque de réinfection (Pedersen *et al.*, 2020).

1-2-5- Mode d'action du virus

Le cycle viral dans la cellule hôte est divisé en trois étapes principales : l'entrée virale suivi de la réplication et la libération du génome dans la cellule hôte (**Figure 6**).

Le cycle de vie du SARS-CoV2 commence par la liaison du virus sur le récepteur ACE2 qui est exprimé à la surface des cellules épithéliales des voies respiratoires et de l'intestin. Précisément sur les cellules épithéliales ciliées bronchiques et les cellules épithéliales alvéolaires de type II. Cette fixation sur les cellules hôtes s'effectue grâce au domaine de liaison de la sous-unité S1 du protéine S (Hoffmann *et al.*, 2020; Gupta *et al.*, 2020).

Au contact de la cellule, le virus envahit la cellule hôte par fusion membranaire grâce à la sous-unité S2 du protéine S (Hoffmann *et al.*, 2020 ; Bestle *et al.*, 2020). Celui-ci forme un précurseur inerte, qui subit un clivage par des protéases cellulaires (sérine-2 protéase transmembranaire)

induisant un changement conformationnel de sa sous-unité S2 rendant ainsi ce virus fonctionnellement actif et prêt pour la fusion membranaire (Chakraborty et Bhattacharjya, 2020).

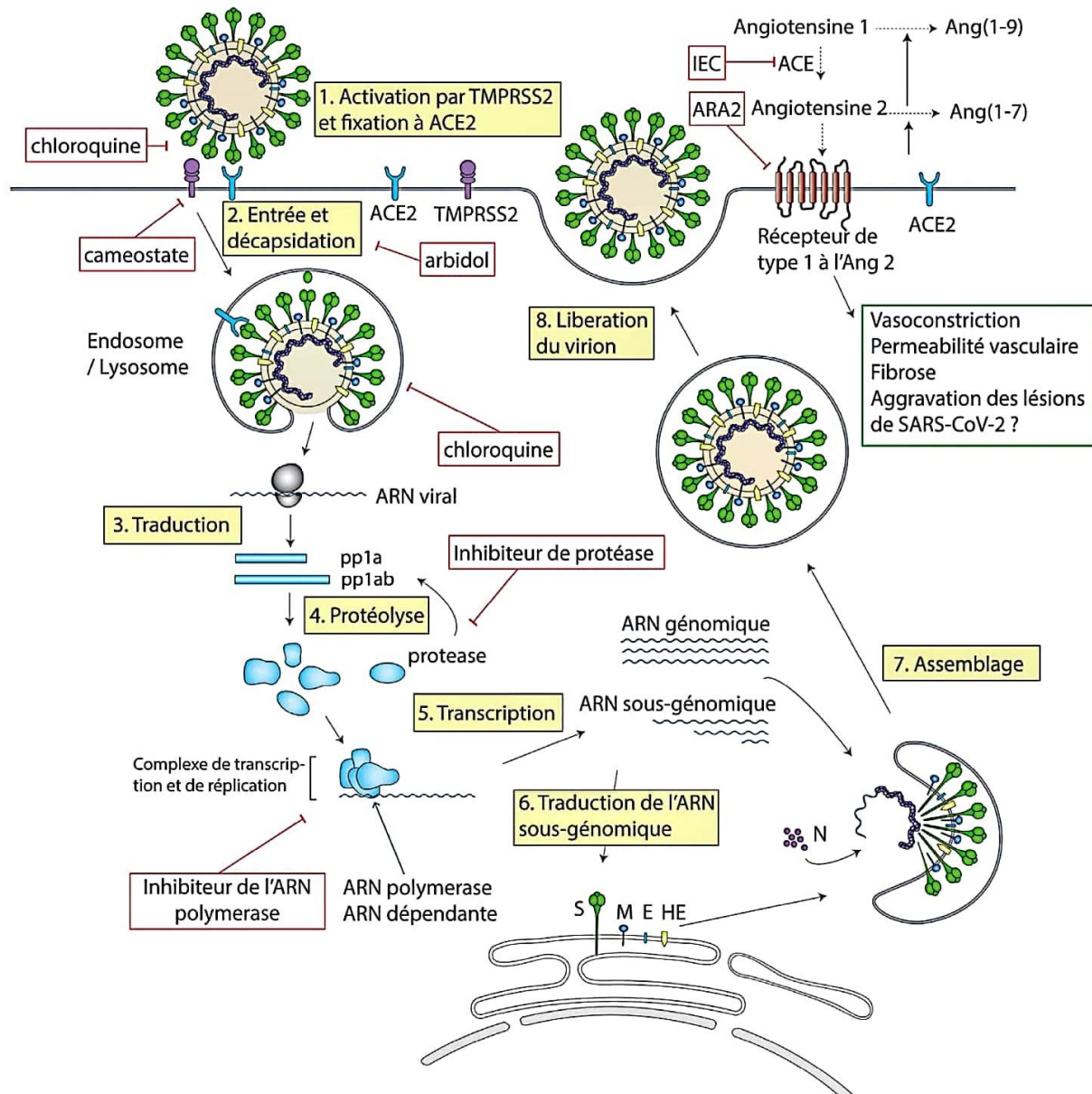


Figure 6 : Schéma montrant le cycle de vie du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes (Zhou et *al.*, 2020).

De cette manière, la formation du complexe Spike-ACE2 provoque la fusion membranaire avec les cellules hôtes et la libération du génome viral dans la cellule hôte (Bestle et *al.*, 2020). Par ailleurs, il a été rapporté l'implication d'autres protéases cellulaires comme la trypsine, la plasmine,

le facteur Xa dans le processus de liaison du SARS-CoV2 sur les cellules hôtes (Coutard et *al.*, 2020 ; Hoffmann et *al.*, 2020).

L'activation de la protéine spike semble avoir lieu dans les endosomes par l'action de la furine et de la cathepsine B/L (CatB/L) dans les endo-lysosomes (Hoffmann et *al.*, 2020 ; Bestle et *al.*, 2020). Ceci favorise finalement la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte et la libération de l'ARN viral. Ce dernier se retrouve dans le cytoplasme des cellules infectées et peut être traduit en deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, qui sont traitées par deux protéases virales, la protéase de Type 3C (3CLpro), également connue sous le nom de protéase majeure (Mpro), et Protéase de type papaine (PLpro) pour générer 16 protéines non structurales (NSP) matures (Gupta et *al.*, 2020 ; Wu et *al.*, 2020).

Parmi ces protéines non structurales, on cite la Nsp12, également appelée ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) qui s'associe avec plusieurs Nsp pour former des complexes de réplication et de transcription (RTC) (Wang et *al.*, 2020). Les ARNm codées par l'ARN viral sont transportées vers le cytosol par un complexe de pores moléculaires à travers la double membrane du noyau de la cellule infectée (Wang et *al.*, 2020). Ensuite, les protéines structurales, notamment S, E et M, sont traduites dans le réticulum endoplasmique (RE) et transportées vers l'appareil de Golgi pour l'assemblage des virions. L'ARN génomique viral et la protéine structurale N sont biosynthétisés, assemblés dans la nucléocapside dans le cytoplasme, puis associés aux protéines structurales virales pour produire de nouveaux virions. Enfin, les virions sont libérés de la cellule infectée par exocytose (Buratta et *al.*, 2020).

1-2-6- Différents variants du coronavirus

Le SARS-CoV2 présente une variabilité génétique très élevée induite par les mutations et la recombinaison de son génome (Baer, 2008). En effet, les virus à ARN ainsi que les rétrovirus présentent particulièrement un taux de mutations plus élevés contrairement aux virus à ADN impactant leur transmissibilité, la sévérité de la maladie, l'efficacité des vaccins et le diagnostic de la maladie (Sanjuan et *al.*, 2010). La survenue des mutations chez les virus à ARN serait probablement due à la présence de l'enzyme ARN polymérase ARN-dépendante qui contrairement à l'ADN polymérase est incapable de procéder à la réparation du matériel génétique endommagé (Gribble et *al.*, 2020). Néanmoins, le taux de mutation évolutive du Sars-CoV2 est relativement faible (plus faible que celui des autres virus à ARN). Il est estimé à 1×10^{-3} substitutions nucléotidiques par site par an (Bertholom, 2021).

Hormis les mutations, la recombinaison génomique serait associée à l'apparition de plusieurs variants de coronavirus (Gribble et *al.*, 2020). Ce processus est régulé par la protéine non

structurale nsp1435 exoribonucléase (Nsp14ExoN). En effet, l'inactivation de ce gène *in vitro* a démontré la diminution de la fréquence de recombinaison de ce génome (Gribble et al., 2020).

Le variant préoccupant (VP) Omicron (B.1.1.529) a remplacé Delta (B.1.617.2) en tant que lignée dominante du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) dans de nombreuses régions du monde, y compris l'Ontario. D'importantes données scientifiques et expérimentelles mettent en évidence qu'Omicron est plus transmissible, a des taux de croissance et d'attaque plus élevés, et un taux de reproduction de base (R0) plus élevé que les autres lignées (Public Health Ontario, 2022). Mais il reste inoffensif comparé au delta, car le Delta a été très mortel par contre Omicron est à l'origine de l'immunité collective actuelle .

Tableau II : les différents variants du SARS-COV-2 (OMS,2022)

Denomination de l'OMS	Lignée PANGO	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acide amines	Premiers échantillons répertoriés	Transmissibilité accrue	Date de désignation
<i>Alpha</i>	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S: 484K +S:452R	Royaume-Uni, septembre 2020	29%	18 décembre 2020
<i>Beta</i>	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S: L18F	Afrique du sud, mai 2020	25%	18 décembre 2020
<i>Gamma</i>	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Bresil, novembre 2020	38%	11 janvier 2021
<i>Delta</i>	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	+S: 417N	Inde, octobre 2020	97%	VOI: 4 Avril 2021 VOC: 11 mai 2021
<i>Omicron</i>	B.1.1.529	GR/484A	21K		Multiple countries , Novembre 2021		VUM : 24 Novembre 2021 VOC : 26 Novembre 2021

1.3 Symptômes et manifestations cliniques de l'infection

L'état clinique de l'infection par le SARS-CoV2 s'étend des formes asymptomatiques aux formes sévères caractérisées par une détresse respiratoire nécessitant un traitement en unité de soins intensifs (Wang et *al.*, 2020).

Les malades asymptomatiques représentent des personnes qui ont été testées positives à la covid-19, mais qui ne développent pas de symptômes évocateurs de l'infection (Buitrago-Garcia et *al.*, 2020). Pour les personnes symptomatiques, les manifestations cliniques les plus retrouvées sont la fièvre, la fatigue, la toux, la myalgie, un essoufflement, une congestion nasale, de la diarrhée, des maux de gorge, des nausées et vomissements ainsi que des céphalées (Huang et *al.*, 2020). Sans oublier la perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie) qui est caractéristique de cette infection virale (Giacomelli et *al.*, 2020). L'état clinique des patients peut encore se détériorer durant la deuxième semaine de l'infection. Les complications les plus retrouvées sont une septicémie, une insuffisance respiratoire, une thromboembolie, y compris une insuffisance rénale aiguë et une insuffisance cardiaque (Waechter, 2021).

1.4. Epidémiologie

Le début de la pandémie a été enregistré lors de la première apparition des symptômes chez un habitant de la province de Hubei, en Chine à la fin de 2019 qui s'est vite propagé en une épidémie de "pneumonie d'origine inconnue" à Wuhan, septième ville de Chine avec 11 millions d'habitants. Le début de l'année 2020 a été marquée par l'expansion et la propagation l'épidémie en dehors de Wuhan (Pékin et dans la province du Guangdong) et de la Chine (plus de 205 cas) ; le virus a été transporté par une voyageuse chinoise vers la Thaïlande. Ceci a été suivi par le signalement de 581 cas confirmés en Asie et aux États-Unis, avec 17 décès. Durant ce temps le gouvernement chinois avait émis des restrictions de déplacement à/de Wuhan. Le 11 mars 2020, l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considérée comme une pandémie mondiale avec plus de 121000 cas rapportés dans le monde (Sun et *al.*, 2020).

En Algérie, le premier cas de covid-19 a été signalé le 25 Février 2020 suite à l'arrivée d'un ressortissant italien à Ouargla, suivi par le signalement de deux algériens malades venus de France vers la région de Blida. Cette dernière est devenue le centre de l'épidémie à l'origine de l'instauration du confinement sanitaire pour tenter d'endiguer la propagation de ce virus. Malgré cela, plusieurs clusters ont été signalés à travers le pays (Sétif, Constantine, Bordj Bou Arreridj, Béjaïa à l'est, Oran Ouargla à l'ouest et au sud) jusqu'à englober tout le territoire national. La wilaya la plus touchée fut Alger avec plus de 30 cas dépistés par RT-PCR par jour. Jusqu'au mois

de septembre, l'Algérie a enregistré depuis le début de la pandémie plus de 271000 cas et 6 879 décès (**Figure 7**) (www.covid19.cdta.dz).

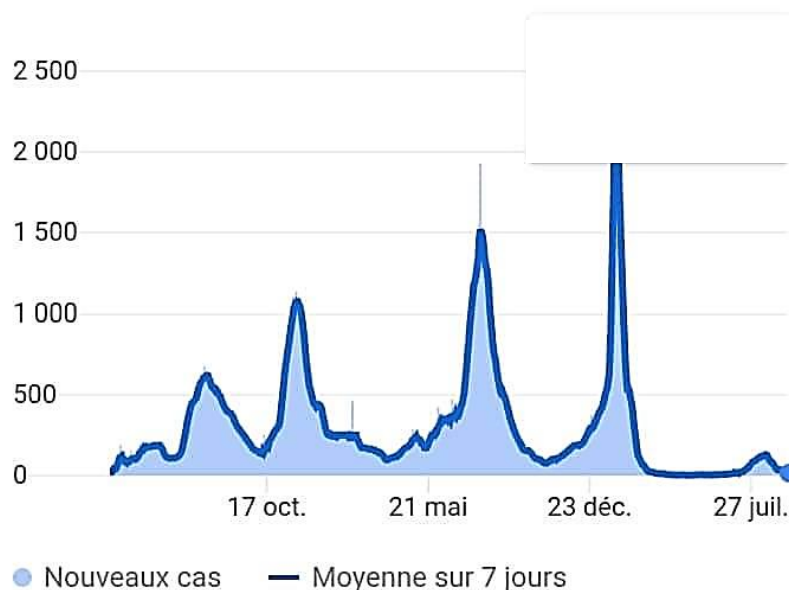


Figure 7 : Evolution des cas cumulés en Algérie pour l'année 2022 (www.covid19.cdta.dz).

1-5- Physiopathologie de la COVID-19

1-5-1 Réponse antivirale immédiate

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires des voies respiratoires par le SARS-COV2 génère une pluralité de signaux d'alertes reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (RIG1, MDA5) ou bien les protéines de surface virale (TLR 2, TLR 4) (Yoneyama *et al.*, 2004). Ces récepteurs, vont activer des facteurs de transcription (IRF3, IRF7, AP1, NF- κ B) au niveau des cellules épithéliales infectés par le virus conduisant à la sécrétion des cytokines (TNF, IL1, IL6) (Finlay *et al.*, 2006). Ces derniers entraînent une hyperperméabilité capillaires et l'attraction des cellules inflammatoires. L'interféron de type 1 (IFN1) favorise l'expression d'un gène cible ISG (Interferon-stimulated gene) par les cellules voisines non-infectées (Vabret *et al.*, 2020). Aussi, il se lie au récepteur IFNAR (Interferon-alpha/beta receptor) signalé par la voie JAK/STAT. Cette cascade de signalisation conduit à la sécrétion de cytokines et empêche le virus de se répliquer dans une nouvelle cellule, alors que la cellule infectée va être détruite par le virus (**Figure 8**).

Par ailleurs, les cytokines sécrétés par la cellules non-infectée vont stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (TCD8, lymphocytes NK) (Blanco-Melo *et al.*, 2020). Les antigènes viraux sont internalisés et traités par les cellules présentatrices d'antigènes, puis les complexes majeurs d'histocompatibilité types 1 (pour l'ARN viral) et type 2 (pour de surface) vont les présentés aux lymphocytes CD4, CD8, et les lymphocytes B, qui sont déjà polarisés par la

sécrétion initiale de cytokines, garantissant l'établissement d'une immunité durable (Commins *et al.*, 2010).

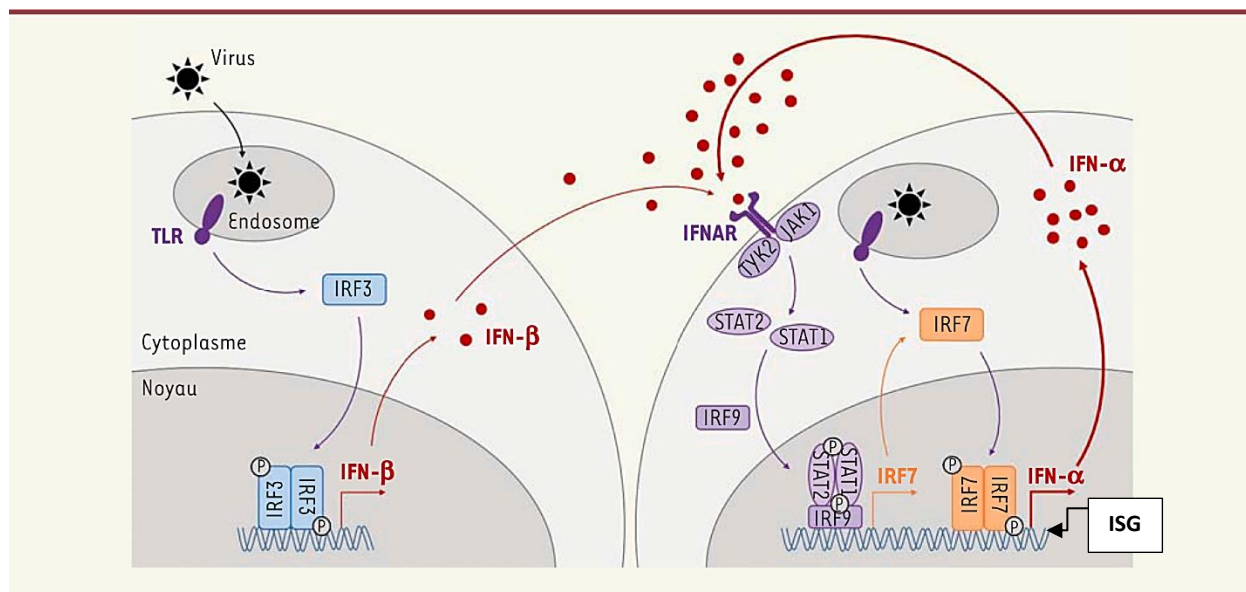


Figure 8 : Cascade de signalisation de la réponse immunitaire (Maarifi *et al.*, 2020).

1-5-2-Echappement et évasion virale

Le SARS-CoV2 utilise le mimétisme moléculaire pour échapper au système immunitaire. En effet, ce virus a développé un site de clivage S1/S2 unique qui n'est pas présent chez les autres coronavirus, les protéases de type furines sont exprimées de manière ubiquitaires au niveau des poumons et se chargent de cliver la protéine S. Cette dernière présente des régions hypervariables, lui permettant d'échapper à la pression immunitaire, et de pouvoir élargir son tropisme cellulaire (Vabret et Miszczak, 2010)

1-5-3-Réponse immunitaire de l'hôte

Le SARS-CoV-2 infecte les cellules par la liaison de sa protéine de pointe (S) aux récepteurs de surface cellulaire ACE2 (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2) qui est fortement exprimée sur les cellules alvéolaires de type 2. Cette fixation est suivie du clivage de la protéine S (amorçage) par la furine et la sérine protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2). La fusion des membranes virales et cellulaires induit l'entrée de l'ARN viral dans le cytoplasme et sa réplication activement conduisant à une fuite vasculaire causée par la libération des virions (Fink *et al.*, 2005). Cette dernière peut être accompagné par la sécrétion d'autres substances telles que l'ATP, et ainsi influencer d'autres cellules voisines telles que les cellules épithéliales et endothéliales et les macrophages alvéolaires. Ceci déclenche un environnement pro-inflammatoire

qui libère des cytokines et des chimiokines qui attirent les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T vers le site de l'infection (Pan *et al.*, 2020).

Dans le cas d'une réponse immunitaire adaptée, cette infection induit la mort cellulaire et des lésions des cellules épithéliales des voies respiratoires par divers processus tels que la pyroptose. La mort cellulaire induite par le virus provoque la libération de modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) (Zhang *et al.*, 2020). Ces molécules sont reconnues par les PRR des cellules immunitaires innées déclenchant ainsi l'activation de l'inflammation et la conversion des pro-IL1 en IL1. Et de ce fait, le recrutement des cellules immunitaires dans les poumons, y compris les macrophages et les cellules dendritiques pour détruire les cellules alvéolaires infectées par le virus (Schnappauf *et al.*, 2019).

Dans le cas d'une réponse immunitaire inadaptée, les processus pro-inflammatoires peuvent conduire à l'accumulation des cellules immunitaires et la production excessive des cytokines conduisant à une hyper-inflammation qui peut endommager le tissu pulmonaire (Giamarellos Bourboulis *et al.*, 2020). La généralisation de ce qu'on appelle l'orage de cytokines entraîne une atteinte systémique de plusieurs organes (Tay *et al.*, 2020).

Les cellules de l'immunité innée, particulièrement les macrophages qui sont activés par l'INF γ , contribuent considérablement à la libération exagérée des cytokines : IL-6, IL-1 β , IL-18, IL-17, TNF- α , le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) et des chimiokines : IL8, protéine chimiotactique des monocytes (MCP)-1, protéine inflammatoire des macrophages (MIP)-1b, CCL 5, CXCL 9 et CXCL1 (Allam *et al.*, 2020). L'IL-6 et le TNF- α semblent être spécifiquement impliqués dans la lymphopénie fréquemment observée chez les patients COVID-19 traités en réanimation. Leurs concentrations semblent être inversement proportionnelles au nombre de lymphocytes T (Brooks *et al.*, 2006). Il a été démontré que lors d'une infection par le SARS-CoV-2, les cellules T CD4+ sont rapidement activées pour se différencier en cellules Th1 pathogènes, qui produisent le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) et d'autres cytokines pro-inflammatoires qui stimulent les monocytes à produire IL-6 (Liao *et al.*, 2011). Cette augmentation du taux des cytokines impliquées dans la gravité de l'infection au coronavirus suggère une réponse combinée des cellules T helper (Th1 et Th2) (Yu *et al.*, 2019).

Par ailleurs, plusieurs personnes infectées par la COVID-19 présentent une coagulation sanguine qui a une incidence élevée sur la survenue des événements thrombotiques (Klok *et al.*, 2020). L'immunothrombose est un phénomène qui survient à la suite de la défense de l'hôte contre divers agents pathogènes, y compris l'infection virale (Connors *et al.*, 2020). La présence de pièges

extracellulaires de neutrophiles (NET) seraient également liés à la survenue de thromboses via l'activation de la coagulation intrinsèque (Barnes et *al.*, 2020).

1.6 Diagnostic et prise en charge de la maladie

1.6.1. Diagnostic de l'infection

Le diagnostic de SARS-COV 2 se fait par :

a/. RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) qui est une technologie qui consiste en la transcription inverse de l'ARN viral en ADN complémentaire qui est ensuite amplifié à l'aide d'amorces dirigées qui flanquent la séquence d'ADN d'intérêt. Cette méthode est rapide, avec une spécificité élevée et une quantification simple (Corman et *al.*, 2020). Cependant, des faux négatifs peuvent survenir dans le cas où la quantité d'ADN virale est trop faible pour être amplifiée ou bien le prélèvement nasopharyngé a été mal réalisé. Ce test de dépistage doit être effectué dans un laboratoire accrédité CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) avec un équipement approprié et des opérateurs expérimentés (Lan et *al.*, 2020).

b/. Test antigénique permet de détecter la présence de l'une des protéines virale dans un prélèvement nasopharyngé (OMS, 2020). Cette méthode présente l'avantage d'être peu coûteuse avec un délai d'exécution court et d'une identification rapide des patients infectés par le COVID-19 (10-30min) (Ateih et *al.*, 2021). Son désavantage réside dans leurs sensibilités qui reste faible par rapport à la RT-PCR, car ces tests fonctionnent mieux lorsqu'il y a un nombre élevé de virus en circulation dans la communauté et lorsqu'un échantillon est prélevé sur une personne à un moment précoce de l'infection qui se caractérise par une forte contagiosité (OMS, 2021).

c/. l'Echographie thoracique ou bien même la tomodensitométrie permettent d'évaluer l'étendu de l'atteinte pulmonaire, avec une bonne sensibilité et spécificité (Mejri et *al.*, 2022). La radiographie thoracique n'est pas performante pour la détection des images en verre dépoli caractéristiques de COVID-19, si une imagerie est indiquée, il faut réaliser un scanner. Elle reste indiquée pour la surveillance évolutive des patients de réanimation, non transportables, avec un risque de contamination pour l'opérateur à cause du contact prolongé avec le patient (Revel et *al.*, 2020).

1-6-2- Protocole sanitaire

L'Organisation mondiale de la santé a déterminé les règles sanitaires à adopter en pleine pandémie :

- Maintenir une distanciation physique d'au moins 1 mètre,
- Porter un masque dans les endroits où il n'y a pas d'aération suffisante,

- Se laver les mains fréquemment ou bien se désinfecter les mains avec les solutions hydro-alcooliques,
- Tousser ou éternuer dans le creux du coude,
- S'isoler si vous présentez des symptômes,
- Éviter les lieux très fréquentés et les espaces confinés,
- Augmenter le volume de la « ventilation naturelle» lorsque vous êtes dans endroit clos,
- Se faire vacciner selon les dates élaborées par chaque pays (OMS, 2020).

1.6.3. Suivi des indicateurs biologiques

Le suivi de l'évolution de l'infection au SARS-CoV2 se fait grâce au dosage de certains paramètres biologiques évocateurs de l'état clinique du malade. En effet, souvent on remarque une lymphopénie avec accroissement de la lactate-deshydrogénase ainsi que des marqueurs de l'inflammation tels que la CRP (protéine C réactive) ; la ferritine et l'interleukine 6 (IL-6) impliqués dans la coagulation sanguine (Zhou et *al.*, 2020). Il a été aussi constaté l'augmentation du taux de Fibrinogène à cause du syndrome inflammatoire. Il serait directement corrélé avec le risque de thrombose (Sui et *al.*, 2021).

On procède aussi au dosage des D-dimères qui est un marqueur indirect de l'activation de la coagulation. Il permet de suspecter fortement le diagnostic d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde. Son augmentation est associée à la sévérité de l'infection avec un risque plus important de recours à la ventilation mécanique ou de décès (Wei-jie et *al.*, 2020). La thrombopénie est souvent considérée comme un indicateur de gravité, d'où l'intérêt de surveiller le taux des plaquettes chez les patients à risque (Lippi et *al.*, 2020).

1.6.4. Prise médicamenteuse

Plusieurs médicaments peuvent être prescrits par le médecin traitant, les plus préconisés sont :

- **L'azithromycine** est un antibiotique macrolide synthétique efficace contre un large éventail d'infections bactériennes et mycobactériennes (McCarty et *al.*, 2020). En raison d'une gamme supplémentaire de propriétés anti-virales et anti-inflammatoires, il a été administré à des patients atteints des coronavirus SARS-CoV ou MERS-CoV (Echeverría et *al.*, 2021). Aussi, il a été expérimenté dans le traitement de la tempête de cytokines qui est une caractéristique importante de la grippe A et de la COVID-19 (Beigel et *al.*, 2020).

- **Vitamine C et Zinc** ont un rôle biologique connu dans la modulation de la réponse immunitaire. Une expérience conduite *in vitro* indique que le Zn^{2+} inhibe efficacement, à des doses équivalentes à 2.0 $\mu\text{mol/L}$, l'activité de synthèse de l'ARN viral par le complexe de réplication et de

transcription multiprotéique du SARS-CoV (Pal *et al.*, 2021). Ce qui a amené certains auteurs à considérer le zinc comme une option thérapeutique chez les patients atteints par le SARS-CoV2.

Quant à la vitamine C, elle exerce des propriétés antivirales en soutenant l'activité des lymphocytes, en augmentant la production d'interféron- α , en modulant les cytokines, en réduisant l'inflammation, en améliorant le dysfonctionnement endothélial et en restauration de la fonction mitochondriale (Kim *et al.*, 2020). Il a été également suggéré que la vitamine C pourrait être directement viricide (Ahmed *et al.*, 2020).

- **Les corticoïdes** ont été recommandés par l'OMS pour le traitement des patients porteurs d'une forme sévère ou critique de la Covid-19 ; et suggère de ne pas utiliser les corticostéroïdes chez des patients atteints d'une forme bénigne de la maladie car, dans cette situation, ce traitement ne présente aucun avantage et pourrait même s'avérer nocif, ce traitement doit être utilisé sous surveillance médicale (Manus, 2020) ; Les corticoïdes n'agissent pas directement sur le coronavirus: ils vont prévenir l'inflammation produite par le virus, ou bien vont en diminuer l'intensité et en raccourcir la durée (Manus, 2020).

- **Les anticoagulants** sont utilisés dans le cas d'une atteinte sévère ; car celle-ci est associée à une hypercoagulabilité qui entraîne un risque élevé d'embolie pulmonaire, de thrombose microvasculaire, de thrombose veineuse profonde et d'accident vasculaire cérébral ischémique (Soule *et al.*, 2022).

- **La Chloroquine** est un médicament immunomodulateur traditionnellement utilisé pour traiter le paludisme. Il est efficace pour réduire la réplication virale dans d'autres infections, notamment le coronavirus associé au SARS (CoV) et le MERS-CoV (Keyaerts *et al.*, 2004). Une étude menée par le professeur Didier Raoult a affirmé que la combinaison de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine ont entraîné une réduction de la charge virale chez patients atteints de COVID-19 (Queyriaux *et al.*, 2001). Cependant, d'autres travaux réalisés au Royaume-Uni ont démontré de façon concluante que l'hydroxychloroquine ne permet pas de diminuer le nombre de décès chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 (OMS, 2021). Ses effets cardiovasculaires sont fréquents et potentiellement graves, Il s'agit principalement de troubles du rythme et de la conduction, de myocardopathies, voire même de chocs vasoplégiques (Queyriaux *et al.*, 2001).

1.6.5. Hypoxie et oxygénothérapie

L'hypoxie désigne un manque dans l'apport de l'oxygène vers les tissus de l'organisme (Breville *et al.*, 2021). Cet état biologique persistant et progressif qui est retrouvé dans l'infection au SARS-CoV2. Une hypoxie peut entraîner des lésions ultérieures du système nerveux : œdème cérébral, trouble de la circulation cérébrale, avec l'hypertension intracrânienne induite. La fonction

cérébrale se détériore progressivement. La formation d'œdème bulbaire et même un coma sont observés (Kuate et Kouame, 2020).

Pour pallier à cette hypoxie, nous avons recours l'oxygénothérapie qui consiste en un apport d'appoint en O² (Kuate et Kouame, 2020). Il est généralement administré de manière libérale avec un titrage de la fraction d'oxygène inspiré, pour atteindre un niveau élevé de saturation artérielle en oxygène (Angus, 2020). L'oxygène par canule nasale à haut débit (HFNO) est considéré comme un meilleur choix à un stade précoce de l'oxygénothérapie. L'oxygénation par jet supraglottique et ventilation (SJOV) est une alternative prometteuse pour HFNO avec des avantages potentiels (Jiang et Wei, 2020).

2/. La vaccination contre la Covid-19

2-1 -Principe de la vaccination

Un vaccin est une préparation biologique dont laquelle le virus est inactivé puis administrée à un individu afin de stimuler son système immunitaire et lui conférer une immunité active, spécifique d'une maladie, rendant l'organisme réfractaire à cette maladie (OMS, 2021). Le principe de fonctionnement des vaccins anti Covid-19 est basé sur l'injection dans l'organisme de « motifs spécifiques » du SARS-COV-2. Cette injection génère des anticorps qui vont détruire tout intrus présentant les mêmes « motifs spécifiques » que ceux préalablement injectés (Hansen et *al.*, 2021).

2-2-Les différentes technologies vaccinales développées contre la Covid-19

Plusieurs techniques ont été développées contre la Covid-19, on cite :

- Vaccins viraux ou classiques

Les vaccins classiques utilisent les virus inactivés ou atténués pour renforcer le système immunitaire et prévenir d'une infection par cet agent pathogène (Cid et Bolivar, 2021). Les laboratoires les plus avancées dans cette technologie sont les laboratoires chinois Sinovac Biotech Ltd et Sinopharm group, qui ont dénommés leur vaccins CoronaVac et BBIBP-CorV respectivement (OMS, 2022).

- Vaccins recombinants

Cette technologie a pour principe l'intégration dans un virus déjà existant la séquence génétique d'intérêt vaccinal du Sars-CoV-2 permettant de coder la protéine S (Yadav et *al.*, 2020 ; Knoll et Wonodi., 2021). En effet, un virus répliquatif peut être utilisé comme vecteur. Sa pénétration dans les cellules humaines saines va engendrer la répllication de son génome et de la protéine Spike du SARS-COV2 qui sera présenté pour les cellules immunitaires (adénovirus, virus de la maladie de

Newcastle, virus de rougeole) ou bien virus non répliquatif qui va directement être reconnu par les cellules immunitaires (adénovirus, Parainfluenza virus) (Ura et *al.*, 2014). Les laboratoires Gamaleya (Russie), Cansino Biologics (Chine) en collaboration avec Petrovax (Russie) ainsi que l'université d'Oxford en collaboration avec Astrazeneca (UK) ont produit respectivement les vaccins Sputnik-V AD5-NCOV et AZD 1222 à base d'Adénovecteurs non répliquatifs. De même pour la firme Johnson and Johnson qui sont arrivés à produire le vaccin Jahnssen (OMS ,2021).

- Vaccins VLP ou Virus-like particule

Les vaccins VLP (Virus-like particle ou pseudo particules virales non infectieuses) ressemblent étroitement aux virus, mais ne sont pas infectieux, car ils ne contiennent aucun matériel génétique viral (Ghorbani et *al.*, 2020). Étant donné que les VLP ne peuvent pas se répliquer, ils offrent une alternative plus sûre aux virus atténués. Pour produire un vaccin VLP, les laboratoires Medicago et GSK ont développé ensemble un vaccin VLP dérivé de plantes vivantes comme bioréacteurs (Huang et *al.*, 2009). Ils ont utilisés le *Nicotiana benthamiana* qui est une plante modifiée génétiquement, par une bactérie (*Agrobacterium sp*) porteuse du gène codant la protéine Spike du SARS-CoV2 (Mamedov et *al.*, 2021).

- Vaccins à base d'acides nucléiques ou vaccins génétique

Pour la première fois dans l'histoire de la recherche, il a été possible de produire un vaccin à partir d'un ARN messager modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques exprimant la protéine S du SARS-CoV-2 (Galibert, 2021).

Ce type de vaccin a été produit par Moderna (Moderna covi-19) et Pfizer/Biontech (BioNTech BNT162 covid-19) et sont les premiers vaccins à ARNm à être utilisés chez l'homme (Tartof et *al.*, 2021).

- Vaccins immuno-modulateurs

De nombreuses études cliniques sont en cours pour explorer l'utilisation du *Bacille Calmette et Guerin* (BCG) autant que vaccin immunostimulateur pour se protéger indirectement contre le SARS-CoV2 (Mohapatra et *al.*, 2020). Le BCG activerait les lymphocytes hétérologues et permettrait d'initier la mémoire immunitaire innée (Helen et *al.*, 2016). Mais ce vaccin n'est pas encore autorisé par l'OMS, car les études montrant une corrélation entre la vaccination par le BCG et la protection contre le COVID-19 sont largement faussées par les données démographiques nationales, le taux de dépistage, la charge de morbidité et le stade de la pandémie (Mohapatra et *al.*, 2020). Ce type de vaccin immunosuppresseur pourrait prévenir la formation des "orages cytokiniques" ou des affections graves des poumons liées à une réponse immunitaire disproportionnée contre le SARS-CoV2 (Maminaiina, 2020).

- Vaccins à base de protéines

Cette technologie vaccinale à base de protéines s'appelle également vaccins "sous-unitaires". En effet, l'information génétique codant pour une région du coronavirus (spike S) est insérée dans un plasmide pour fabriquer une protéine synthétique. Plutôt que d'introduire des virus entiers dans un système immunitaire, le gène codant la protéine d'intérêt S du SARS-COV2 est introduit dans le génome d'un Bacilovirus (Fabre et *al.*, 2020). Ce type de vaccin a été développé par GSK-GlaxoSmithKline (UK) pour produire respectivement les vaccins expérimentaux NVX-CoV2373 et Sanofi_Pasteur/GSKS-Protein.

2-3 Mode d'action des vaccins

Pour le vaccin à ARNm, après l'inflammation initiale dans le site d'injection, l'ARNm est traduit en protéines de spicules du virus et transporté jusqu'aux ganglions lymphatiques, où il est reconnu par les cellules présentatrices d'antigènes, qui vont produire des cytokines. Le résultat le plus important est une réponse des cellules T avec une augmentation des CD8+ et de cellules CD4+ de type Th1. Les cellules CD4+ sont indispensables à la différenciation des lymphocytes B, qui sont nécessaires à la production de cellules immunitaires à mémoire impliquées dans la protection des cellules hôtes d'une future infection virale (Cagigi et *al.*, 2021).

Le même mécanisme est mis en œuvre pour les vaccins à vecteur viral sauf que ces derniers ont l'avantage d'être produits rapidement au niveau des laboratoires. De même pour les vaccins inactivés. Les VLP sont mieux reconnus par le système immunitaire en raison de leurs tailles, structures, et motifs antigéniques répétés. Ils sont capables de stimuler une réponse immunitaire plus efficace (Forchette et *al.*, 2021).

2.4. Vaccination contre la Covid-19 en Algérie

L'Algérie a été un des premiers pays d'Afrique à initier, dès janvier 2021, la vaccination contre la COVID-19. Le gouvernement a déployé depuis lors d'importantes ressources humaines et matérielles pour offrir des vaccins sûrs et efficaces à sa population et freiner ainsi la propagation du virus dans l'ensemble des wilayas. Le lancement d'une grande campagne nationale de vaccination en septembre 2021 a permis d'accélérer ce processus pour atteindre avec succès l'objectif de 10 % (OMS, 2021).

À ce jour, l'Algérie a reçu 15 205 854 doses de vaccins, à travers le mécanisme COVAX (le résultat d'un partenariat entre la Coalition pour l'innovation en matière de la préparation aux épidémies (CEPI), Gavi, l'OMS et l'UNICEF). Les vaccins reçus sont : AstaZeneca, Sputnik, Sinovac,

Sinopharm et Janssen. En aout 2022, plus 15 millions de doses de ces mêmes vaccins ont été administrées. Plus de 9 241 352 personnes ont reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19 et 7 882 407 personnes sont désormais entièrement vaccinées, soit 17,67% de la population algérienne (OMS, 2022).

2.5. Apport et effets secondaires de la vaccination

❖ Avantages de la vaccination contre la covid-19

Le vaccin contre la Covid-19 a été conçu pour stimuler le système immunitaire et offrir une protection contre le SARS-CoV-2 qui peut être mortel pour certaines personnes. Cette protection n'est optimale qu'après l'administration de la deuxième dose du vaccin SINOVAC et CoronaVac (OMS,2021). En ce qui concerne la durée de la protection, elle reste méconnue puisque les recherches sont toujours en cours et les scientifiques continuent d'évaluer toutes les nouvelles mutations sur l'efficacité du vaccin (OMS, 2021).

La durée moyenne du suivi du vaccin SINOVAC était de 73 jours (Hitchings et *al.*, 2021). La protection des personnes vaccinées par Janssen semble effective dès 58 jours après l'injection, (OMS, 2021). Pour obtenir une immunité totale, il faut recevoir toutes les doses nécessaires d'un vaccin Pfizer . Ainsi, un vaccin à deux doses n'offrira qu'une protection partielle après la première dose. Une protection que la deuxième dose viendra renforcer. Il faut du temps ensuite pour que la protection atteigne son plus haut niveau, quelques semaines après la deuxième dose. Dans le cas d'un vaccin à dose unique (Johnssen), on acquiert une immunité maximale contre la COVID-19 quelques semaines après la vaccination (OMS, 2021).

❖ Effets secondaires

Tous les vaccins sont connus pour avoir certains effets secondaires que nous devons connaître avant de recevoir les différentes doses. La plupart des vaccins sont associés à des effets secondaires locaux ou par injection et systémiques. Les réactions locales incluent la douleur, le gonflement et l'érythème aux points d'injection. Les effets systémiques, tels que les maux de tête, myalgies, fièvre, frissons et nausées, sont principalement dus à la réponse immunitaire de l'organisme (Lee et *al.*, 2020 ; Ricke, 2021).

Aussi, comme mentionné dans la section précédente, les anticorps anti-SARS-CoV2 pourraient exacerber l'infection par un mécanisme d'EIM (Effet Indésirable Médicamenteux). Ce mécanisme englobe une toxicité par accumulation du médicament (suite à un rythme d'administration trop rapide du médicament par rapport à sa vitesse d'élimination, notamment chez l'insuffisant rénal et/ou le sujet âgé), une toxicité cumulative (qui représente l'effet indésirable qui apparaît à partir

d'une dose-seuil correspondant à la dose totale reçue) et une thésaurismose (accumulation du médicament dans un tissu ou organe) .(Negro et *al.* ,2020).

Des études réalisées sur le virus respiratoire syncytial (VRS) et du virus de la dengue ont révélé des risques de sécurité clinique chez l'homme liés à l'ADE (Lee et *al.*, 2020 ; Ricke, 2021). L'ADE est une cascade d'événements très connue dans plusieurs maladies virales (Dengue, Ebola ou VIH). Les virus voient leur pénétration dans les cellules hôtes facilitée par un mécanisme impliquant une interaction avec des anticorps non neutralisants. Les virions sont reconnus par les anticorps hétérotypiques d'une infection antérieure. Les complexes se lient ensuite au récepteur Fcγ à la surface des macrophages et intériorisent le virus. La réplication intracellulaire entraîne une augmentation très importante de la charge virale et un basculement fonctionnel des macrophages vers un profil sécrétoire pro-inflammatoire des cytokines (Negro et *al.*, 2020).

Les mêmes observations ont été rapportés lors des essais des vaccins contre la Covid-19 sur les animaux (Lee et *al.*, 2020 ; Ricke, 2021). Cependant, les données cliniques n'ont pas encore pleinement établi le rôle de l'ADE dans la pathologie du COVID-19 chez l'homme. Afin de réduire les risques d'EIM liés aux immunothérapies, l'induction ou l'administration de fortes doses d'anticorps neutralisants puissants est préférable, car de plus faibles des concentrations plus faibles d'anticorps non neutralisants seraient plus susceptibles de provoquer un EIM (Lee et *al.*, 2020 ; Ricke, 2021).

Les effets indésirables les plus signalés pour les vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna), sont la myocardite, la péricardite et l'anaphylaxie (OMS ,2022). La myocardite est une inflammation du muscle cardiaque tandis que la péricardite est une inflammation de la membrane autour du cœur. Ils peuvent survenir sous forme d'effets indésirables très rares après la vaccination avec des vaccins à ARNm (OMS, 2022).

Ces cas surviennent généralement dans les 10 jours qui suivent la vaccination. Les symptômes de la péricardite peuvent survenir plus tard, généralement 2 à 3 semaines après la vaccination (OMS, 2022). La myocardite et la péricardite sont souvent bénignes et les symptômes disparaissent généralement après une courte période avec un traitement standard et le repos. Certains cas sont plus graves et doivent être traités à l'hôpital (OMS,2022). La myocardite a été le plus souvent rapportée après la deuxième dose chez les garçons de 12 à 17 ans et les hommes de moins de 30 ans. Plusieurs pays ont observé des taux de myocardite plus élevés chez les personnes vaccinées avec le vaccin Moderna plus que le vaccin Pfizer (OMS,2022).

La péricardite après un vaccin à ARNm a tendance à survenir à un âge médian plus avancé que la myocardite, mais elle est néanmoins plus fréquente chez les personnes de moins de 50 ans. Une

anaphylaxie a été rapportée avec des vaccins à ARNm (et d'autres vaccins contre la COVID-19.) (OMS, 2022). Il s'agit notamment des vaccins AstraZeneca, Janssen, Gamaleya et CanSino Biologics. Les événements indésirables signalés sont la thrombose avec syndrome de thrombocytopénie (TTS), le purpura thrombocytopenique immunitaire (PTI) et le syndrome de Guillain-Barré (SGB) (OMS, 2022).

Le TTS est un syndrome de coagulation très rare, mais grave, impliquant des événements thromboemboliques (caillots sanguins) avec thrombocytopénie (faible numération plaquettaire sanguine) (OMS,2022). Les symptômes du TTS commencent habituellement entre 4 et 30 jours après la vaccination. Il survient chez environ 2 personnes sur 100 000 après une première dose (OMS, 2022). Le risque de TTS après une deuxième dose de vaccin du vaccin AstraZeneca semble être beaucoup plus faible et est inférieur à 0,5 sur 100 000 personnes après une deuxième dose (OMS,2022).

Des événements thromboemboliques avec thrombocytopénie ont également été rapportés aux États-Unis pour le vaccin Janssen, à un taux d'environ 2 à 3 par million de doses administrées (OMS,2022). Une thrombocytopénie immunitaire (PTI) et le syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été rapportés chez environ une personne sur 100 000 suivant les vaccins d'AstraZeneca et de Janssen. L'ITP est une réaction immunitaire rare qui se produit lorsque les plaquettes sont détruites par erreur par le système immunitaire. Dans les cas suspectés de PTI après la vaccination avec le vaccin AstraZeneca, les patients présentaient un nombre de plaquettes extrêmement faible et des signes de thrombocytopénie pouvant inclure des ecchymoses inhabituelles, un saignement du nez et/ou des cloques de sang dans la bouche (OMS, 2022).

Quant au SGB, c'est un trouble immunitaire rare mais parfois grave (et rarement mortel) affectant les nerfs et pouvant entraîner des douleurs, des engourdissements, une faiblesse musculaire et des difficultés à marcher. Le SGB peut survenir lorsque le système immunitaire est activé et a été associé à des infections, y compris le SARS-CoV-2, et les vaccins. Le SGB survient généralement des jours ou des semaines après une infection ou une vaccination. Cependant, il arrive parfois qu'un déclencheur de SGB ne puisse pas être identifié (OMS, 2022).

Chapitre II : Matériel et Méthodes

Ce présent travail représente une étude descriptive d'une population appartenant au corps médicale ayant reçu le vaccin anti-covid19. Cette étude rétrospective vise à estimer l'incidence des formes graves de l'infection au coronavirus chez le personnel de santé du CHU Nafissa Hamoud Ex-Parnet (Hussein Dey) vacciné durant la période qui s'étend entre février 2021 et mars 2022.

1/. Population d'étude

Notre cohorte d'étude est représentée par le personnel de santé exerçant au niveau du CHU Nafissa Hamoud et qui a été vacciné contre la Covid-19 au niveau de l'Unité de vaccination du même CHU. L'échantillonnage a été réalisé sur la base de plusieurs critères permettant d'obtenir une population d'étude la plus représentative possible. En effet, les critères d'inclusion sont :

- l'Appartenance aux deux sexes et aux différentes tranches d'âges,
- Faire partie des différents grades et services du l'hôpital,
- Avoir reçu au moins une dose d'un vaccin contre le coronavirus au niveau de l'unité de vaccination du CHU Hussein Dey, car il est difficile d'accéder aux données de vaccination des personnes vaccinées dans d'autres établissements.
- Etre consentement éclairé.

Ce qui exclut les travailleurs exerçant au niveau du CHU Hussein Dey et vaccinés dans d'autres établissements de santé ainsi que les sujets ayant refusés de participer à l'enquête.

Ainsi, il a été possible de recenser 603 personnes vaccinées entre février 2021 et mars 2022. Parmi eux, nous avons retenu 109 personnes qui ont accepté de participer à notre étude et qui n'ont pas changé l'hôpital ou pris leur retraite entre temps. Cet effectif a été préalablement calculé sur le logiciel Open Epi qui permet de fournir des statistiques de comptages et de mesures pour des études analytiques et descriptives (Dean et *al.* , 2013) .

2/. Méthodes

2.1. Préparation d'un questionnaire

Afin d'Estimer l'incidence des formes graves de l'infection Covid 19 (sévères et mortelles) chez le personnel de santé vacciné contre l'infection Covid 19 et exerçant au niveau du CHU Hussein Dey, nous avons mené une enquête auprès des différentes catégories du corps médical et administratif. Les notions les plus importantes mentionnées dans le questionnaire sont :

- * Renseignements personnels (âge, sexe, poids, groupe sanguin).
- * Tabagisme : tabagisme actif au moment de l'inclusion,
- * Recherche d'une comorbidité pré- et post vaccinale,
- * Infection à la Covid-19 avant la vaccination.

* Gravité de l'infection (hospitalisation, prolongation de congé de maladie...etc).

* Eventuelle infection à la Covid-19 après la vaccination (**Annexe 01**).

2.2. Recueil des données

Les données utilisées pour remplir les questionnaires ont été obtenus à partir de plusieurs bases de données de l'hôpital, en l'occurrence le registre de l'unité de vaccination, le fichier des personnels atteints de la Covid-19 (Service d'épidémiologie), les dossiers médicaux du personnel de santé au niveau de l'unité de médecine du travail. Aussi, plusieurs entretiens téléphoniques ont été effectués avec les personnes enquêtés pour compléter les données manquantes.

2.3. Analyse des données

Chaque fiche d'enquête est soigneusement remplie et contrôlée avant de procéder à sa saisie et à l'analyse des données via le logiciel «SPSS version 25». Les variables qualitatives (sexe, wilaya, ...etc) sont présentées sous forme de nombres de cas ou de pourcentages alors que les variables quantitatives continues (âge, délai entre vaccin et infection ...etc) sont exprimées grâce à des moyennes, des écarts-types ou par leurs médianes.

2.4. Analyse statistique

Une analyse uni- et multivariée est effectuée selon l'approche des études analytiques statistique et épidémiologique avec calcul du risque relatif (Bezzaoucha, 2010) avec un intervalle de confiance préétabli et égale à 95%. Tous les calculs sont faits grâce à l'utilisation du logiciel SPSS (version 25).

2.4.1. Calcul de la moyenne et de la médiane

La moyenne est la mesure numérique la plus importante qui est utilisée pour décrire les données. Elle représente l'ensemble des valeurs obtenue en additionnant les valeurs et en divisant par le nombre totale de valeurs (**moyenne = $\Sigma x / n$**) (Triola Marc et Triola Mario , 2012). Alors que la médiane corrige le défaut de la moyenne. En effet, la médiane d'un ensemble de données est la mesure de tendance centrale qui est la valeur du milieu quand les données de départ sont triés par ordre croissant (ou décroissant) (Triola Marc et Triola Mario , 2012) .

Pour trouver la médiane il faut d'abord trier les données puis utilisés l'une des deux procédures suivantes :

- Si le nombre de valeurs est impair, la médiane est la valeur située exactement au milieu de la liste.
- Si le nombre de valeurs est pair, la médiane est obtenue en prenant la moyenne de deux valeurs du milieu divisé par 2 (Triola Marc et Triola Mario , 2012).

2.4.2. Calcul de l'Ecart-type

L'écart type est une mesure de dispersion des valeurs autour de la moyenne (Triola Marc et Triola Mario, 2012). Il représente la déviation moyenne des valeurs par rapport à la moyenne et qui se calcule par : $\sigma = \sqrt{\sum(x - \text{moyenne})^2 / N}$

X : valeurs de la série statistique

N : l'effectif total

2.4.3. Test de Khi-deux

Ce test statistique permet de comparer des effectifs (fréquences) observés dans un échantillon avec des effectifs (ou fréquences) théoriques qui découlent des hypothèses statistiques (Houde, 2014).

Hypothèse de départ : tester la liaison entre la réinfection par le virus et la catégorie professionnelle d'une part et le type de vaccin d'autre part.

Formule qui permet de calculer le khi-deux calculé : le principe du test s'applique à tous les tableaux de contingence quel que soit le nombre de modalités des deux variables qualitatives , le principe du test consiste à calculer pour chacune des cases du tableau de contingence l'écart quadratique : $(O - C)^2 / C$ et à en faire la somme : $X^2 = \text{somme des } [(O - C)^2 / C]$

O : l'effectif observé de la case

C : l'effectif calculé correspond à la case (Bezzaoucha, 2010).

Il faut déterminer le nombre de degrés de liberté (dl en abrégé), Celui-ci ; dans un tableau de contingence à l ligne et C colonnes et : $dl = (l - 1) (C - 1)$ (Bezzaoucha, 2010)

Interprétation des résultats :

La probabilité p que le hasard puisse expliquer les résultats est donnée par la table X^2 à la ligne identifiée par le dl, au seuil de signification 5 %, les deux variables sont liées si $p \leq 5 \%$ (Bezzaoucha, 2010).

Chapitre III : Résultats

Dans notre présent travail, nous avons mené une étude descriptive d'une population appartenant au corps médical ayant reçu le vaccin anti-Covid 19 et cela dans le but d'initier un travail sur l'incidence des formes graves de la Covid 19 chez le personnel de santé vaccinés contre le coronavirus.

1-Répartition du personnel de santé vacciné selon le sexe

Parmi les 109 personnes vaccinées incluses dans notre étude, nous avons 65 individus (59,6%) de sexe féminin et 40,4% soit 44 hommes de sexe masculin (**Figure 9**).

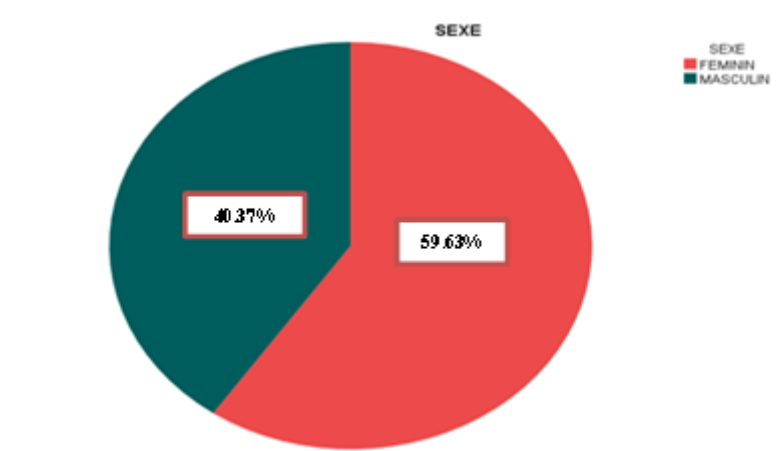


Figure 9 : Répartition du personnel de santé vacciné au CHU Hussein Dey selon le sexe.

2. Répartition du personnel de santé vacciné selon l'âge

L'âge moyen des personnes incluses dans notre étude est de 42 ans avec des âges extrêmes allant de 24 à 74 ans (**Tableau III**).

Nous avons constaté que les personnes âgées entre 30-40 ans représentent la majorité du personnel de santé vaccinée dans notre étude (30 individus soit 27,5%), suivies des individus âgés entre 50 et 60 ans. On retrouve en troisième position les personnes âgées de moins de 30 ans. Aussi, nous avons seize personnes âgées entre 40-50 ans et 10 cas âgés de plus de 60 ans (**Figure 10**).

Tableau III : Répartition des cas enquêtés selon l'âge

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age	109	24	74	42,36	12,907

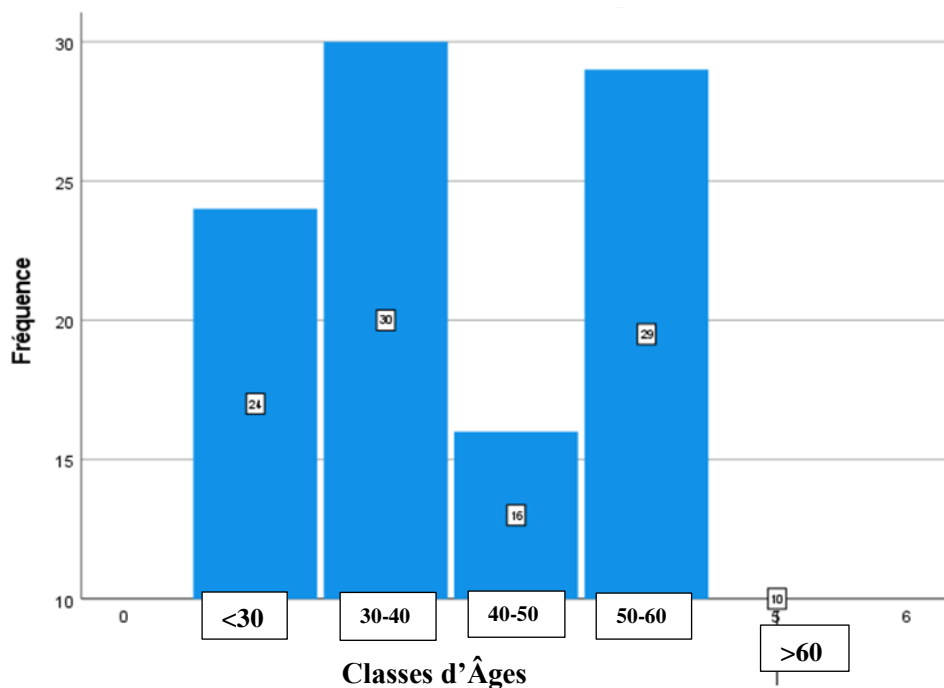


Figure 10 : Répartition du personnel de santé vacciné au CHU Hussein Dey selon les tranches d'âges.

3- Répartition du personnel de santé vacciné selon la wilaya de provenance

La plupart du personnel de santé vacciné au niveau du CHU Hussein Dey provient de la wilaya d'Alger. En effet, ils représentent l'équivalent de 94,5% (103 personnes) de la population d'étude. Les individus restants sont répartis comme suit : 2 personnes originaires de la wilaya de Boumerdes (1,8%) et une personne (0,9%) de chacune des wilayas suivantes Ain Defla, Djelfa, Mila et Tizi-Ouzou (**Figure 11**).

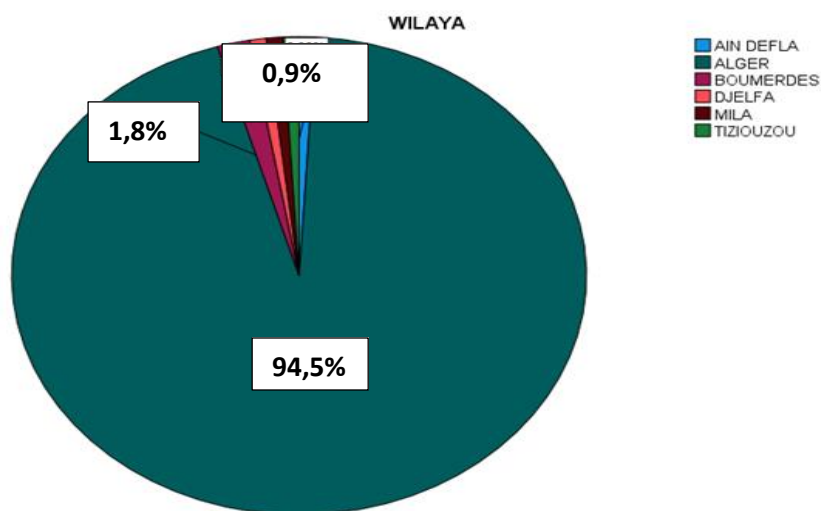


Figure 11 : Répartition du personnel de santé vacciné au CHU Hussein Dey selon la wilaya d'origine.

4-Répartition du personnel de santé vacciné selon la catégorie professionnelle :

Le corps médical représente la majorité des personnes vaccinées avec un pourcentage de 45,9 % suivi par le corps paramédical (21,1 %) puis le corps administratif : 5,5% (**Figure 12**). Aussi, nous avons l'équivalent de 27.5 % du personnel travailleur qui appartient à d'autres catégories (agents d'entretien, agents de sécurité, personnels de soutiens).

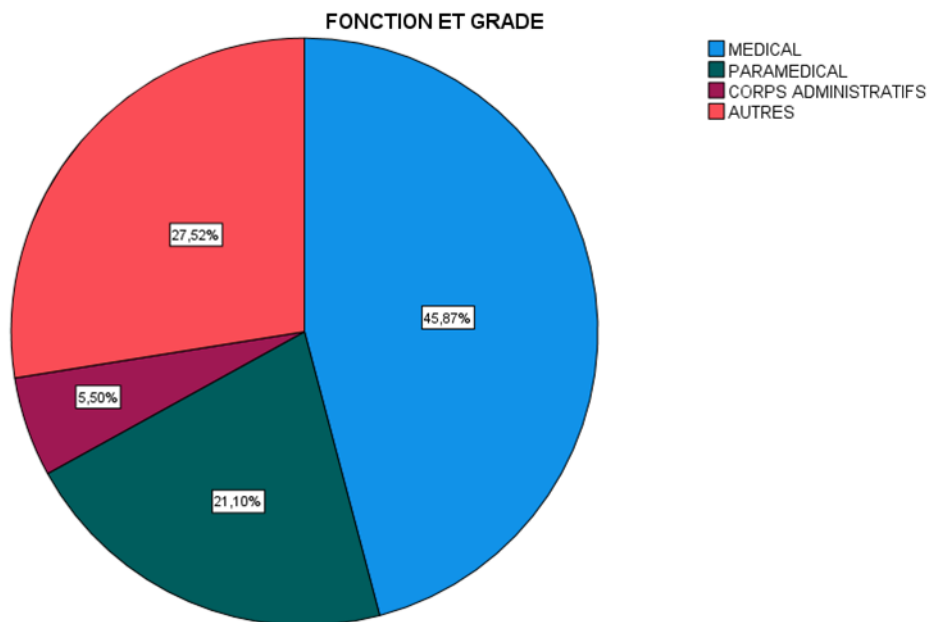


Figure 12 : Répartition du personnel de santé vacciné selon les catégories professionnelles.

5- Répartition du personnel de santé vacciné selon la taille

La mesure de la taille dans notre population a été faite séparément pour les deux sexes. Chez les hommes la taille moyenne est de 177,05 cm et chez les femmes de 164,78 cm (**Tableau IV**). La taille minimum est de 160cm pour les hommes et 147cm pour les femmes alors que la taille maximale est pratiquement identique chez les deux sexes.

On a mesuré la taille pour le calcul de l'indice de Masse Corporelle (IMC). Cet indice ne s'est imposé que récemment pour saisir et mesurer l'obésité sur de larges populations (de Saint Pol,2007) .

Tableau IV : Répartition du personnel de santé vacciné selon la taille pour le sexe masculin et féminin séparément.

Sexe Masculin	
Moyenne	177,05 cm
Médiane	178,00 cm
Minimum	160 cm
Maximum	190 cm

Sexe Féminin	
Moyenne	164,78 cm
Médiane	165,00 cm
Minimum	147 cm
Maximum	180 cm

6- Répartition du personnel de santé vacciné selon le poids

La mesure du poids corporel des individus appartenant à notre population d'étude a été effectuée. Le poids moyen chez les hommes est de 83,90 kg et de 68,27 kg chez les femmes (**Tableau V**). Le poids minimum est de 55 kg pour les hommes et 45 kg pour les femmes alors que le poids maximal est de 125 kg pour les hommes et 98 kg pour les femmes.

Tableau V : Répartition du personnel de santé vacciné selon le poids.

Chez les hommes :

Moyenne	83,90 Kg
Médiane	86,00 Kg
Ecart type	15,393 Kg
Minimum	55 Kg
Maximum	125 Kg

Chez les femmes :

Moyenne	68,27 Kg
Médiane	68,00 Kg
Ecart type	10,076 Kg
Minimum	45 Kg
Maximum	98 Kg

-Calcul de l'indice de Masse Corporelle (IMC) :

L'Organisation Mondiale de la Santé a fait de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), rapport du poids sur le carré de la taille, l'instrument privilégié pour l'étude de la corpulence au niveau mondial (de Saint Pol,2007) . **IMC = poids (kg) /taille² (m)**

l'OMS a distingué les personnes en sous-poids qui ont un IMC inférieur à 18,5, celles qui sont dans une situation normale entre 18,5 et 24,9, les préobèses entre 25 et 29,9. Puis viennent trois classes d'obésité : la première entre 30 et 34,9, la seconde entre 35 et 39,9 et la troisième classe au-dessus de 40. Un obèse est donc pour l'OMS un individu dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² (OMS,2000).

$$\text{IMC (masculin)} = 83,90 / (1,77)^2 = 26,78 \text{ Kg/m}^2$$

$$\text{IMC (féminin)} = 68,27 / (1,64)^2 = 25,38 \text{ Kg/m}^2$$

7- Répartition du personnel de santé vacciné selon le groupe sanguin

Le pourcentage des personnes vaccinées présentant le groupe sanguin A est égale à 39,4% (43 personnes), suivi par du groupe O avec un taux de 33% (36 personnes), puis le groupe B 22% (24 personnes) et enfin le groupe AB 5,5% (6 personnes). Parmi eux nous avons 16.5% qui présentent un rhésus négatif (**Figure 13**).

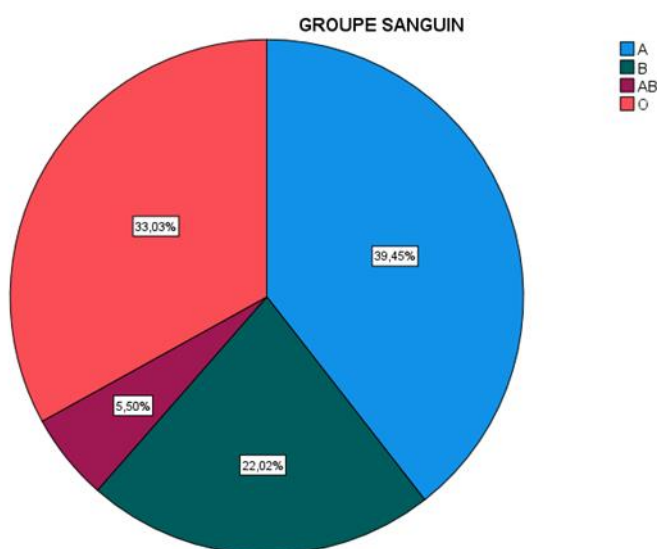


Figure 13: Répartition du personnel de santé vacciné selon le groupe sanguin

8- Répartition du personnel de santé vacciné selon la notion de tabagisme actif

Le tabagisme est connu pour son influence sur le corps humain car il affecte les poumons et selon l’OMS les fumeurs sont plus susceptibles de subir des conséquences plus graves du COVID-19, telles que l'admission dans des unités de soins intensifs et la mort, que les non-fumeurs. Dans cette partie nous avons reparti les personnes qui ont été vaccinées selon le fait d’être fumeur ou pas dans la vie courante. Ainsi, nous avons constaté que seule 4 personnes (3.7%) étaient fumeuses contre 105 personnes (96.3%) qui ne le sont pas (**Figure 14**).

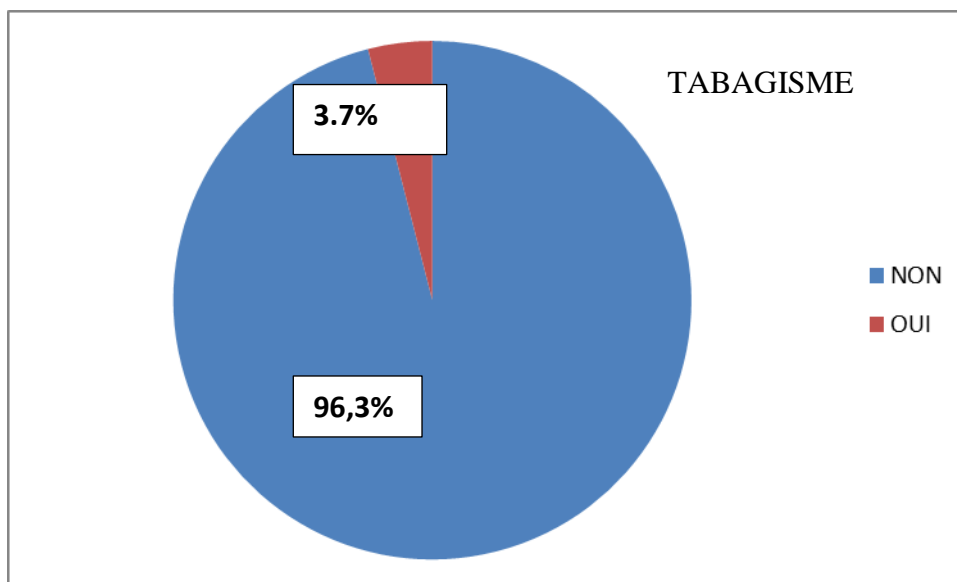


Figure 14 : Répartition du personnel de santé vacciné selon la notion de tabagisme actif.

9- Répartition du personnel de santé vacciné selon l'existence de comorbidités avant la vaccination contre la Covid-19

L'étude de la présence de comorbidités avant la vaccination contre la Covid-19 a révélé que 27,5 % des personnes enquêtés avaient des maladies chroniques (Tableau VI). Parmi ces pathologies, on retrouve en pole position l'Hypertension artérielle (HTA) avec un pourcentage de 11,9 %, suivi du diabète de type II (5,5%), puis de l'asthme (3,7%) et en dernier les maladies rénales (0,9%) (**Figure 15**).

Tableau VI: Répartition du personnel de santé vacciné selon l'existence de comorbidités avant la vaccination

Présence ou pas de comorbidité	Effectif	Pourcentage
NON	79	72,5 %
OUI	30	27,5 %
Total	109	100 %

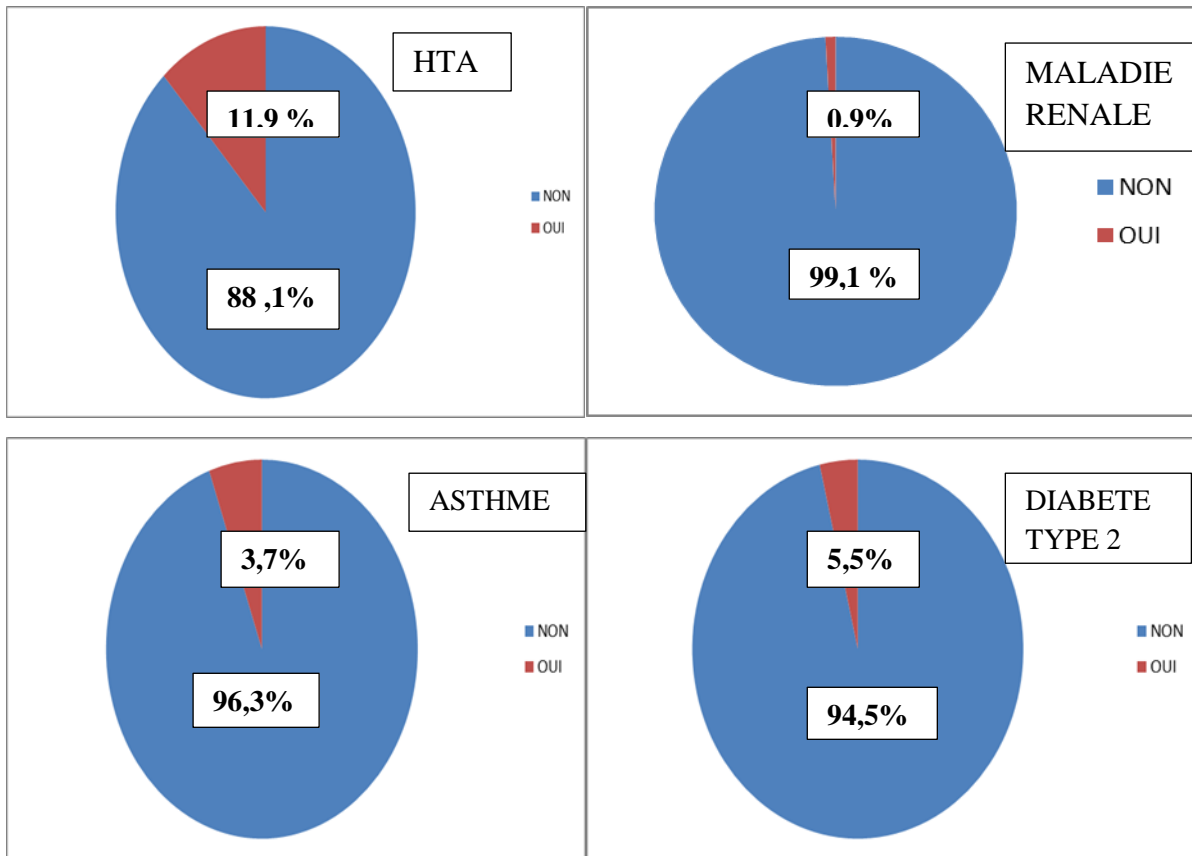


Figure 15 : Répartition du personnel de santé vacciné selon l'existence de comorbidités avant la vaccination contre la Covid-19.

10- Répartition du personnel de santé vacciné selon la présence ou l'absence d'antécédents d'infection à la Covid-19 avant la vaccination

La collecte des données sur les antécédents du personnel de santé vacciné a démontré que 36 personnes (33%) sur 109 ont déjà fait au moins une infection à la Covid-19 avant de se faire vacciner contre ce virus (**Figure 16**).

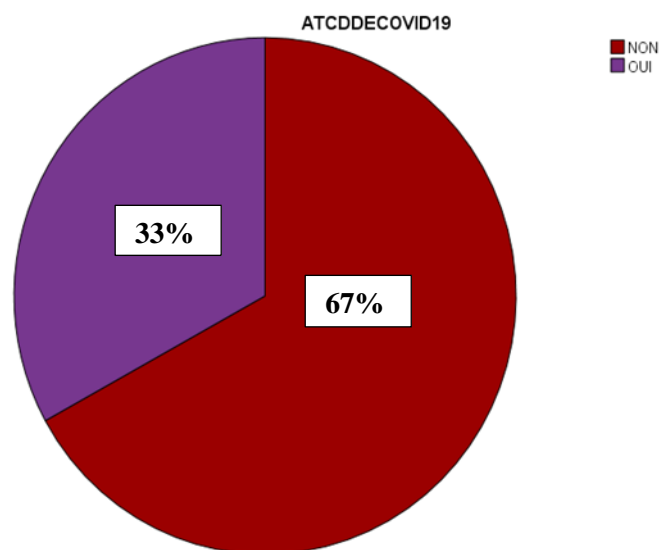


Figure 16 : Répartition du personnel de santé vacciné ayant eu ou pas d'infection à la Covid-19 avant la vaccination.

La répartition des 36 personnes, qui ont déjà eu une infection à la Covid-19 avant de se faire vacciner, selon le type de diagnostic effectué a révélé que 16 personnes ont été diagnostiquées positives au coronavirus grâce à un test PCR (polymerase chain reaction). 11 personnes ont directement fait un test sérologie détectant les anticorps anti-covid-19, 2 personnes ont eu recours à l'imagerie thoracique (Tomodensitométrie) et une seule personne a été diagnostiquée suite à la réalisation d'un test antigénique.

Les personnes qui n'ont subi aucun examen clinique ni biologique mais qui ont présentées les symptômes caractéristiques de l'infection à la Covid-19 ou bien qui ont rapportés la présence d'un membre de leur famille malade ont été mis dans le groupe R.A.S. (rien à signaler). Ils sont au nombre de 6 personnes (**Tableau VII**).

Tableau VII : Répartition des cas enquêtés avec ATCD de Covid-19 selon le type de diagnostic effectué.

Tests de dépistage	Effectif	Pourcentage
PCR	16	44,4
RAS (aucun test)	6	16,7
Sérologie (Ac anti CoV2)	11	30,6
TDM	2	5,6
Test antigénique	1	2,8
Total	36	100

11. Répartition du personnel de santé selon le type de vaccin administré

Le **Tableau VIII** représente les différents types de vaccins administrés (première dose) pour les membres de notre population. Le vaccin SPUTNIK V est le plus utilisé (54,1%), suivi par le vaccin SINOVAC (33%), puis le vaccin JANSSEN (5,5%) et enfin les vaccins ASTRA/ZENECA et SINOPHARM (3,7%).

Tableau VIII: Répartition des cas selon le type du vaccin administré en première dose.

Type de vaccin	Effectif	Pourcentage
ASTRA/ZENECA	4	3,7
JANSSEN	6	5,5
SINOPHARM	4	3,7
SINOVAC	36	33
SPUTNIK V	59	54,1
Total	109	100

12- Répartition du personnel de santé vacciné selon la réinfection après vaccination

La recherche de personnes, au sein de notre population d'étude, ayant contracté le coronavirus après leur vaccination nous a permis de comptabiliser 56 personnes, soit plus que la moitié (51,4%), qui ont eu une infection à la Covid-19 post vaccinale contre 53 personnes (48,6%) qui ne l'ont pas eu.

Parmi les sujets qui ont été réinfectés, la majorité (96,49 %) n'a eu qu'un seul épisode infectieux et seulement 3,51% ont contracté l'infection deux fois après la vaccination (**Figure 17**). Il faut noter que lors de l'infection post vaccinale aucun décès ou atteinte grave nécessitant une hospitalisation n'a été enregistré parmi notre population.

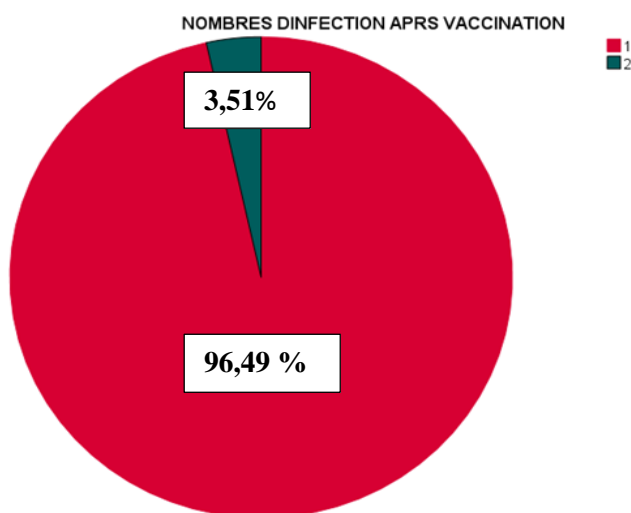


Figure 17 : Pourcentage de personnes qui ont fait une ou plusieurs infections à la Covid-19 après vaccination.

Pour mieux connaître la durée qui sépare la vaccination et la réinfection, nous avons procédé à l'analyse des délais entre l'administration de la première dose de vaccin et l'apparition de l'infection (**Tableau IX**). Les dates des réinfections ne sont pas précises car il y'a ceux qui ont fait le test après des jours de l'apparition des symptômes et il y'a ceux qui n'ont pas fait des tests

mais selon les symptômes et l'infection de leurs membre de famille ; ils ont déclaré une réinfection au virus, et selon notre enquête la majorité ont fait la réinfection après 1 mois à 6 mois après la première ou la deuxième dose du vaccin.

Tableau IX: Le délai entre la prise de la première dose du vaccin anti-covid 19 et l'infection post vaccinale.

	Minimum (Jour)	Maximum (Jour)	Moyenne	Ecart type
Délai entre la première dose de vaccin et la première infection post Covid-19	1	373	118,00	131,160

13- Relation entre la réinfection post vaccinale et les différentes catégories professionnelles

L'apparition d'une infection post vaccinale au coronavirus diffère significativement selon la catégorie professionnelle. En effet, le pourcentage de personnes infectées chez les médecins est significativement plus élevé 66% (33 personnes) par rapport au nombre de paramédicaux : 56,5 % (13 personnes), du personnel administratif (50 %) et des autres fonctionnaires de l'hôpital (23,3%). **(Tableau X).**

Tableau X : Relation existante entre l'infection post-vaccinale et les différentes catégories professionnelles

Les différentes catégories professionnelles		Pas de réinfection	Déclaration d'infection	
MEDECINS	Effectif	17	33	50
	% dans fonction et grade	34,0%	66,0%	100,0%
PARAMEDICAUX	Effectif	10	13	23
	% dans fonction et grade	43,5%	56,5%	100,0%
CORPS ADMINISTRATIF	Effectif	3	3	6
	% dans fonction et grade	50,0%	50,0%	100,0%
AUTRES	Effectif	23	7	30
	% dans fonction et grade	76,7%	23,3%	100,0%
Total	Effectif	53	56	109
	% dans fonction et grade	48,6%	51,4%	100,0%

Le test Khi-deux nous a permis de comparer les effectifs de chaque catégorie professionnelle où les médecins ont le grand effectif (33 réinfectés), suivi par les paramédicaux (13 cas), corps commun (3cas), autres catégories (7cas) . Avec la fréquence de la réinfection au virus pour tester l'hypothèse qu'il y'a une relation entre l'infection Covid-19 et la catégorie professionnelle.

Résultat : Le test statistique χ^2 (réalisé est significatif avec un degré de signification de 0,003).

14. Relation entre la réinfection post vaccinale et le type de vaccin administré

Nous avons noté que le nombre le plus élevé de personnes qui ont été réinfectées par le coronavirus après avoir été vacciné, correspondent aux personnes qui ont reçu le vaccin **SPUTNIK V** (30 personnes). Aussi, nous n'avons constaté que 19 du personnel vacciné par **SINOVAC** et 3 de ceux qui ont été vaccinés par **ASTRA ZENECA** sans oublier 2 personnes de ceux vaccinés par **SINOPHARM** qui ont été réinfecté par le coronavirus. Enfin, le personnel vacciné avec le **JANSSEN** sont ceux qui ont été le moins réinfectés (2).

Tableau XI: Relation entre la réinfection par le coronavirus et le type de vaccin administré.

Type de vaccin administré		Infection Post- Vaccinale		Total
		NON	OUI	
ASTRA ZENECA	Effectif	1	3	4
	Fréquence %	25%	75%	100%
JANSSEN	Effectif	4	2	6
	Fréquence %	66,7%	33,3%	100%
SINOPHARM	Effectif	2	2	4
	Fréquence %	50%	50%	100%
SINOVAC	Effectif	17	19	36
	Fréquence %	47,2%	52,8%	100%
SPUTNIK V	Effectif	29	30	59
	Fréquence %	49,2%	50,8%	100%
Total	Effectif	53	56	109
	Fréquence %	48,6%	51,4%	100%

On a comparé le nombre d'effectifs qui est le modèle du vaccin administré au personnel de santé (56 qui ont fait la réinfection) . les résultats ont montré que :**ASTRAZENECA** (3 personnes ont fait la réinfection) , **JANSSEN** (2 personnes) , **SINOPHARM** (2 cas de réinfections) , **SINOVAC** (19 cas de réinfection) , **SPUTNIK**(30 cas de réinfection) par rapport à l'infection Post-Vaccinale .

La valeur de $\chi^2(0,7) > 0,05$ est non significative entre l'infection après vaccination et le type de vaccin autrement dit que le pourcentage de l'infection Covid 19 après vaccination est le même quel que soit le type du vaccin administré.

15. Apparition de comorbidités suite à la vaccination contre la Covid-19

Afin d'étudier l'impact des vaccins contre la Covid-19 sur la santé humaine, nous avons enquêté sur l'éventuelle apparition de comorbidités chez notre population étudiée via le questionnaire, par l'interrogation de personnel .

En effet, nous avons constaté l'apparition d'un cas de diabète de type 2 chez une personne âgée de 35ans après avoir reçu deux doses de vaccin **SPUTNIK V**. Cette personne n'avait pas d'antécédents de Covid-19, elle n'a pas précisé le temps de l'apparition du diabète , elle a donné l'information que la maladie est apparue après la deuxième dose du vaccin qui été après un mois de la première dose en 2021. Concernant la réinfection la réinfection la personne n'a pas mentionné une infection-post vaccinale .

Chapitre IV : Discussion

Dans notre présente étude un total de 109 personnes faisant partie du personnel de santé exerçant au CHU Nafissa Hamoud (ex Parnet) ont été inclus dans une enquête, ayant pour but d'estimer l'incidence des formes graves de l'infection au coronavirus après vaccination. Aussi, nous avons voulu estimer la fréquence d'apparition des comorbidités diagnostiquées chez le personnel de santé après vaccination contre l'infection Covid 19.

Notre population d'étude est composée de 109 participants appartenant aux deux sexes avec une prédominance féminine 59,63%. La moyenne d'âge est 42,36 ans dans toute la population. Cette prédominance féminine est influencée par la forte prévalence de travailleurs féminins dans le secteur de la santé. Ceci a été aussi rapporté dans l'étude de Monopoli et *al.*, (2022) qui a travaillé sur une population de 3585 soignants de l'hôpital universitaire d'Italie avec un sexe ratio de 1/3, témoignant d'une prédominance féminine.

Concernant les différentes catégories de soignants participant à notre étude, nous avons noté la présence d'une majorité de médecins vaccinées (45,87%) suivi par le corps paramédical (21,1%) puis les autres catégories de personnels de soutiens (27,52%). Nos résultats concordent avec ce qui a été rapporté par Sabetian et *al.*, (2020), avec une proportion de médecins et d'infirmiers qui représentant 51,3% sur du personnel infectés. Ceci est directement lié la nature de l'activité professionnelle. En effet, les médecins et les infirmiers sont en contact directe avec les malades et de ce fait ils sont plus exposés à l'infection. Pour ce protégé, il est impératif d'opter pour différents paliers de protection entre autres la vaccination.

Pour ce qui est des facteurs aggravant les manifestations cliniques de l'infection à la Covid-19, nous avons procéder au calcul de l'indice de masse corporelle moyen chez les hommes et cela afin de pouvoir évaluer leur statut pondéral. Avec une valeur moyenne de l'IMC égale à 26,78 Kg/m² pour le sexe masculin, il semblerait qu'ils soient dans un état de surpoids selon l'OMS (25 Kg/m² < IMC (masculin) < 29,9 Kg/m²) (OMS ,2000).

Pour ce qui est des femmes, la valeur de l'IMC moyen est égale à 25,38 Kg/m² (19,1 Kg/m² < IMC (feminin) <25,8 Kg/m² (James et *al.*, 2001), ce qui correspond aussi à un état de surpoids selon l'OMS mais plus faible que chez les hommes. En effet, l'excès de poids semble être plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (Monopoli et *al.*, 2022).

Aussi, nous avons évalué le pourcentage des fumeurs dans notre population. Il s'avère être très faible (3,7%). Ce qui exclut son influence sur une éventuelle atteinte sévère de notre personnel de santé. Le même résultat a été signalé dans le travail de Zhang et *al.*, (2020) et le travail de Hwang et *al.*, (2020) qui ont montré l'absence d'une association significative entre le tabagisme et l'admission en unité de soins intensif chez des patients infectés par SARS-COV-2 .

Il est prouvé que les comorbidités sont toujours associées à l'aggravation des infections virales. Une étude britannique de grande échelle publiée dans le journal Nature identifie les facteurs de comorbidité de la Covid-19 associés à la grande majorité des décès Covid-19 tel que l'obésité, le cancer, les maladies cardiovasculaires, maladies pulmonaires et rénales (Williamson et al., 2020). De même, l'étude de Mrazguia et al., (2021) a montré que le diabète représente la comorbidité la plus fréquente (12,9%) parmi les comorbidités induites par le virus chez le personnel de santé tunisien.

Aussi, des données rapportées sur des personnes volontaires (44611 individus) dont 13% sont affiliés aux professionnels de santé, a révélé la présence d'au moins une comorbidité chez 39% des volontaires dont 16% d'obésité, 16,5% d'hypertension artérielle, 6% de diabète, 6,6% de maladie cardiaque, 9,9% de maladie respiratoire, 0,4% d'insuffisance rénale, 5,2% de maladie auto-immune, 0,8% de cancer et 0,3% de transplantés (Sambourg et al., 2021).

Notre présent travail rejoint ces données avec la présence de plusieurs comorbidités dans notre population d'études à raison d'un taux d'HTA de 11,9 %, de diabète type 2 égale à 5,5 %, d'asthme 3,7% et de maladies rénales 0,9% . Parmi cette catégorie de soignants présentant une comorbidité avant la vaccination, on trouve ceux qui ont fait un Covid-19 sévère (7 % de 27,5%) avant la vaccination et ceux qui n'ont jamais été infecté ou bien de manière légère (20 % de 27,5%).

Par ailleurs, l'étude de l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 nécessite la prise en considération de la présence d'antécédents d'infection à ce dit virus. La connaissance de la date de la dernière infection permet de fixer le moment de la vaccination qui doit être distancée de 3 mois de la dernière infection pour éviter des réactions secondaires et pour savoir si la personne a développé une maladie suite à son infection au SARS-CoV2 (OMS,2021).

Les données recueillies pour le personnel de santé exerçant au CHU Nafissa Hamoud (ex Parnet), ont montré que 36 personnes sur 109 (33%) ont déjà fait au moins une infection à la Covid-19 avant la vaccination. Ces personnes-là ont été testé positifs au coronavirus suite à l'apparition des premiers symptômes via les tests recommandés par l'OMS (OMS, 2020). En effet, sur 36 personnes infectées avant leur vaccination, 16 d'entre eux ont présentés un test RT-PCR positif, 11 cas était sérologiquement positifs. Nous avons aussi 2 cas diagnostiqués grâce au scanner thoracique, 1 cas détecté par le test antigénique et 6 cas n'ont pas fait aucun test. On note que parmi ces 36 personnes aucune maladie post infectieuse n'a été développée.

Le développement et l'évaluation accélérée de vaccins efficaces contre le SARS-CoV-2 ont permis de contrôler en partie la pandémie de covid-19, responsable d'une crise sanitaire sans précédent (Wrapp et al., 2020). La publication de la séquence génique de la protéine Spike, a permis de lancer la recherche à travers le monde sur d'éventuels vaccins. L'enjeu consisté à concevoir en un temps record un vaccin sûr et efficace (Wrapp et al., 2020). En juin 2022, six vaccins ont été

autorisés en Europe, onze ont été reconnus par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et plus de 160 vaccins candidats sont en développement clinique (Lachatre et Launay, 2022).

Concernant le déroulement de la vaccination au niveau de l'hôpital Nafissa Hamoud, il a débuté en février 2021 par celle de son personnel de santé en priorité. 109 personnes ont été vaccinées par vagues selon la disponibilité des vaccins. Le premier vaccin reçu fut le SPUTNIK V en 2021. C'est celui qui a été le plus administré au personnel (54,1 %), suivi par le SINOVAC (33%) puis le JANSSEN (5,5%), et enfin on retrouve seulement 4 personnes vaccinées par SINOPHARM et 4 autres par ASTRA ZENECA (3,7% pour chaque vaccin). Tous les vaccins, mis à part le JANSSEN nécessitent une ou deux doses de rappel, sachant que la deuxième peut être de marque différente que le premier vaccin, l'OMS considère que l'administration de deux doses de tout vaccin ayant bénéficié d'une autorisation d'utilisation d'urgence correspond bien à une série de primovaccination complète donc il est efficace et sans risque de recevoir une deuxième ou une troisième dose d'un autre vaccin que le premier contre la COVID-19 (OMS, 2021). Le SAGE (Le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS sur la vaccination) considère que la primovaccination peut être administrée au moyen de deux doses de vaccins différents contre la COVID-19 (vaccination hétérologue) autorisés au titre du protocole EUL (OMS, 2022).

Etant donné que le personnel de santé est en première ligne dans la lutte contre la pandémie. La vaccination à elle seule ne suffit pas pour faire rempart contre la forte charge virale des hôpitaux. Ceci implique l'utilisation d'une haute protection contre le virus (masque sanitaire, liquide antibactérien, visière, ...). En effet, malgré la vaccination contre le virus plusieurs cas de réinfection ont été signalés. Dans l'ensemble de notre cohorte, 56 personnes ont eu une infection post-vaccinale à la Covid-19. Parmi eux, on retrouve 33 médecins (66%), 13 personnes du corps paramédicale (56,5%), 3 personnes du corps administratif (50%) et 7 cas (23,3%) appartenant aux catégories des travailleurs qui ont déclaré leur réinfection après vaccination. Ce nombre a dépassé la moitié des soignants vaccinés. La majorité des soignants réinfectés (96,49 %) après leur vaccination, ont attrapé le coronavirus une seule fois alors que 3,51% l'ont contracté deux fois après la vaccination. Au niveau du CHU Nafissa Hamoud, nous avons constaté que 50% du personnel de santé vacciné du SINOPHARM, 52,8% des personnes vaccinées par le SINOVAC et 75% vaccinées par ASTRAZENECA ont été réinfectés par le coronavirus. Le personnel vacciné avec le JANSSEN sont ceux qui ont été le moins réinfectés (33,3%).

En effet, une protection limitée contre les formes symptomatiques de l'infection par Omicron, après primovaccination par deux doses des vaccins ChAdOx1nCoV-19 (AstraZeneca-Université d'Oxford, Vaxzevria) ou BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), a été confirmée par les données d'une étude menée au Royaume-Uni (UK Health Security Agency, 2022). Le vaccin développé par Astra Zeneca s'est révélé non efficace dès la 20^e semaine après la seconde dose. De même, l'efficacité

du vaccin de Pfizer semblerait être efficace à 65,5 %, deux à quatre semaines après la deuxième dose puis seulement à 8,8 % au bout de 25 semaines. Cependant, ce dernier semble augmenter d'efficacité après une dose de rappel (boost) par le vaccin BNT162b2 ou ARNm-1273 (UK Health Security Agency, 2022).

L'analyse des délais entre l'administration de la première dose de vaccin et la réinfection par le SARS-COV-2 pour les 56 personnes qui ont fait une infection post-vaccinale au CHU Naffissa Hamoud (ex Parnet), a révélé que l'apparition des symptômes signes d'infection se produit entre 1 et 373 jours après vaccination avec une moyenne de 118 jours.

Une étude similaire, ayant porté sur 15 soignants d'un hôpital en Tunisie, correctement vaccinés contre le SARS-CoV-2 entre septembre 2020 et 31 août 2021 et ayant présenté deux épisodes d'infection COVID-19. Treize cas sur 15 ont reçu une seule dose de vaccin et deux cas ont reçu deux doses de vaccin (Ziedi et al., 2021). Les types de vaccins utilisés sont le vaccin à ARNm (Moderna, Pfizer) pour 11 soignants, 3 personnes qui ont vaccinées avec le virus atténués (Novavax, Valneva, Sinovac) et une seule personne vaccinée avec l'adénovirus (Ziedi et al., 2021). Les différents cas de réinfections au SARS-CoV-2 ont été confirmés par une RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé. Le délai moyen entre les deux épisodes d'infections est de $164,53 \pm 78,22$ jours (Ziedi et al., 2021).

Le nombre le plus élevé de personnes qui ont été réinfectées par le coronavirus après avoir été vacciné dans notre population au niveau de CHU Nafissa Hamoud, correspondent aux personnes qui ont reçu le vaccin SPUTNIK V (30 cas).

A l'inverse, l'immunogénicité du vaccin Oxford-AstraZeneca COVID-19 a été rapportée chez une cohorte de 554 travailleurs de la santé dans un hôpital vietnamien de référence (Chau et al., 2022). Il a été noté l'augmentation du taux des anticorps neutralisants après chaque dose. Le taux de séroconversion a atteint 98,1 % de soignants, 14 jours après la deuxième dose. Ce n'est qu'au bout de 3 mois de l'injection de la première dose de ce vaccin que le taux d'anticorps neutralisants a diminué à 94,7 % de la population (Chau et al., 2022).

L'efficacité du vaccin Sputnik V est de 97,6% suivant des données sur l'incidence du coronavirus chez les Russes vaccinés avec les deux composants du médicament au cours de la période du 5 décembre 2020 au 31 mars 2021 (www.Sputnik V.com) Le vaccin Sputnik V semble être efficace contre les nouvelles souches de coronavirus (Sputnik V, 2021). En effet, la vaccination produit des anticorps neutralisants qui protègent également contre de nouvelles souches, notamment Alpha B.1.1.7 (identifiée pour la première fois au Royaume-Uni), Beta B.1.351 (identifiée en Afrique du Sud), Gamma P.1 (identifiée au Brésil), Delta B. 1.617.2 et B.1.617.3 (identifiés en Inde) et les

variantes des souches B.1.1.141 et B.1.1.317 identifiées à Moscou, qui résultent des mutations dans le domaine de liaison au récepteur cellulaire (RBD) (Gushchin et *al.*, 2021).

Ainsi on peut dire que malgré la grande propagation du variant Omicron en Algérie et particulièrement dans le milieu hospitalier, la gravité de l'infection post vaccinale reste modérée par rapport aux infections qui ont précédés la vaccination. La majorité des symptômes cliniques rapportés se résument aux céphalées, à la toux, maux de tête, fièvre et courbatures. Cela n'exclut pas l'existence d'atteintes sévères qui nécessite des investigations pour expliquer le séjour en réanimation malgré un schéma vaccinal complet (Amour et *al.*, 2022).

Parmi les 109 personnes nous avons compté un seul cas qui a développé une comorbidités post vaccinale qui est un agent de nettoyage faisant partie de la catégorie corps commun ,vacciné par SPUTNIK V , cette comorbidité est le diabète de type 2 , cependant nous ne pouvons pas affirmer que le vaccin est l'agent causal de l'apparition du diabète. Par ailleurs ce même sujet présente un infection à la COVID 19 prevaccinale qui pourrait être incriminée dans le développement de ce diabète.

Les patients vaccinés présentant une seule comorbidité étaient deux fois plus à risque d'être hospitalisés pour Covid-19 en comparaison aux patients vaccinés sans comorbidité identifiée, Le risque d'hospitalisation était respectivement triplé chez les patients vaccinés présentant 2 comorbidités , quintuplé chez les patients vaccinés présentant 3 comorbidités , septuplé chez les patients vaccinés présentant 4 comorbidités et multiplé par 13 chez les patients vaccinés présentant 5 comorbidités (Semenzato et *al.* , 2022).

Conclusion et perspectives

Au terme de ce présent travail, qui a porté sur l'étude de l'efficacité des vaccins anti COVID-19 chez 109 travailleurs de la santé vaccinés au CHU Nafissa Hamoud, nous avons noté au niveau de notre cohorte l'existence d'une prédominance féminine de 59,63% par rapport aux hommes (40,37%), avec une moyenne d'âge de 42 ans. Plusieurs paramètres épidémiologiques ont été analysés. La répartition des personnes vaccinés selon la catégorie professionnelle nous a permis de noter une majorité de médecins vaccinés suivi par les paramédicaux ceci s'explique par la nature de leur travail qui exige de multiplier les protections lors de leur contact avec les malades.

Pour ce qui est des facteurs aggravant les manifestations cliniques de l'infection, nous avons constaté que le taux des fumeurs est faible (3,7%). Ce qui exclut l'influence du tabagisme sur une éventuelle atteinte sévère de notre personnel de santé. A l'inverse, nous avons constaté la présence d'un surpoids pondérale, avec un IMC de 26,78 Kg/m² pour le sexe masculin et de 25,38 Kg/m² pour le sexe féminin. De même, il est important d'évaluer l'existence de comorbidités chez les soignants. Nous avons estimé le taux d'HTA (11,9 %), de diabète type 2 (5,5 %), d'asthme (3,7%) et de maladies rénales (0,9%).

Quant à l'incidence de l'infection à coronavirus au sein de notre population, nous avons constaté qu'avant la vaccination plus de 33% du personnel ont déjà eu un épisode d'infection à la Covid-19. Plusieurs vaccins ont été utilisés au niveau de cet hôpital à savoir l'ASTRA-ZENZCA (3,7%), le SPUTNIK V (54,1 %), le SINOPHAEM (3,7%), le SINOVAC (33%) et le JANSSEN (5,5%) suivant leur disponibilité.

Malgré la vaccination contre le SARS-CoV2 plusieurs cas de réinfection ont été signalés. Dans l'ensemble de notre cohorte, 56 personnes ont eu une infection post-vaccinale. Parmi eux, on retrouve 33 médecins (66%), 13 personnes du corps paramédicale (56,5%), 3 personnes du corps administratif (50%) et 7 cas (23,3%) appartenant aux catégories des travailleurs qui ont déclaré leur réinfection après vaccination. Le délai moyen entre la vaccination et la réinfection a été estimé à 118 jours dans notre cohorte. Il semblerait que les vaccins SINOPHARM, SINOVAC et SPUTNIK présentent la même efficacité vu que 50% des personnes vaccinés avec ces derniers ont été réinfectés à égalité. Le personnel vacciné avec le JANSSEN sont ceux qui ont été le moins réinfectés (33,3%).

La recherche de la survenue de comorbidité chez le personnel de santé impliqué dans notre étude a révélé la présence d'une seule personne qui a développé un diabète après avoir été vacciné avec le SPUTNIK V. Avec les données actuelles, il est impossible de connaître l'origine exacte de cette affection vu que la personne présente un antécédent de COVID-19 avant la vaccination.

Afin de poursuivre notre étude, nous envisageons à l'avenir d'élargir notre population d'étude, en généralisant cette démarche dans d'autres hôpitaux d'Algérie.

Aussi, il serait nécessaire de faire un suivi plus prolongé des personnes vaccinées pour s'assurer de l'efficacité des vaccins et surtout de leur inoffensivité par rapport à la santé public.

Références Bibliographiques

1. Ahmed A. K., Albalawi Y. S., Shora H. A., Abdelseed H. K. and Al-Kattan A. N. (2020). Effects of quadruple therapy: zinc, quercetin, bromelain and vitamin C on the clinical outcomes of patients infected with COVID-19. *Rea. Int. J. of End. and Diabe.* 1(1) : 018-021.
2. Agnés G. D., Jean D. L., Karine P., Sophie T. (2020) . Aspect immunologique et virologique de l'infection par le SARS-COV-2: variabilité génétique, réponse immunitaire, plateforme vaccinales et modèles animaux.
3. Allam I., Bensaid K., and DJIDJIK R. (2020). Covid-19 et tempête cytokinique. *JOURNAL ALGÉRIEN DE PHARMACIE* 3(1): 1-5.
4. Amanat F. and Krammer F. (2020). SARS-COV-2 vaccines : Status report , immunity. 52 (4) :583-589.
5. Arndt A., Larson B.J., Hogue B.G. (2010). A conserved domain in the coronavirus membrane proteintail is important for virus assembly. 84: 11418 –11428.
6. Arnold D.T., Hamilton F., Milne A., Morley A., Viner A., Attwood M., Noel A., Gunning S., Hatrick J., Hamilton S., Elvers K., Hyams C., Bibby A., Moran Ed., Adamali H., Dodd JW., Maskell NA., Barratt SL. (2021). Résultats des patients après hospitalisation avec COVID-19 et implications pour le suivi : Résultats une cohorte britannique prospective. 76(4) : 399-401.
7. Barnes BJ., Adrover JM., Baxter S. A., Borczuk A., Cools L. J., Crawford JM., Daßler P. J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. 217: 652.
8. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. (2020). Remdesivir pour le traitement du Covid-19 : rapport préliminaire . 2007764 .
9. Bestle D., Heindl M.R., Limburg H. (2020) . TMPRSS2 and furin are both essential for

proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells: *Life Sci, Alliance* 3.

10. Bezzaoucha A. (2004). *Epidémiologie et biostatistique à l'usage des étudiants en médecine aux sciences médicales* . 3.
11. Brooks D.G., Trifilo M.J., Edelmann K.H., Teyton L., McGavern D.B., Oldstone MBA. (2006). Interleukine-10 détermine la clairance virale ou la persistance in vivo. *12(11):1301–9*.
12. Buitrago G.D., Egli G. D., Counotte M.J. (2020). Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *17:1003346*.
13. Buratta ., Tancini ., Sagini. (2020). Lysosomal exocytosis, exosome release and secretory autophagy: the autophagic- and endo-lysosomal systems go extracellular
14. Baer C.F. (2008). Does mutation rate depend on itself :*PLoS Biol.* 6 (2):52.
15. Cagigi., Alberto., Loré., Karin. (2021). Immune responses induced by mRNA vaccination in mice, monkeys and humans. *Vaccines.* 9(1): 61.
16. Castells., Mariana C., Elizabeth J. P. (2021). Maintenir la sécurité avec les vaccins contre le SRAS-CoV-2: *New England Journal of Medicine* .384(7): 643-649.
17. Cauchemez S., Kiem C.T., Paireau J., Rolland P., Fontanet A. (2020). Impact du confinement sur les épidémies de COVID-19 dans les régions de France métropolitaine . *396 (10257):1068-1069*.
18. Chakraborty H., Bhattacharjya S .(2020). Mechanistic insights of host cell fusion of SARS–CoV-1 and SARS-CoV-2 from atomic resolution structure and membrane dynamics, *Biophys. Chem.* 265 :106438 .
19. Chang C.K., Sue S.C., Yu T.H., Hsieh C.M., Tsai C.K., Chiang Y.C., Lee S.J., Hsiao H.H., Wu W.J., Chang W.L., Lin C.H., Huang T.H. (2006). Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci* 13:59 –72.
20. Chau N.V., Nguyet L.A., Truong N.T., Toan L.M., Dung N.T., Hung L.M., Nhan M.T., Man

- D.N., Ngoc N.M., Thao H.P., Tu T.N., Mai H.K., Hung D.T., Ny N.T., Thanh L.K., Anh N.T., Hong N.T., Nhu L.N., Yen L.M., Choisy M, Thanh T.T., Thwaites G, Tan L.V. (2022). Oxford University Clinical Research Unit COVID-19 Research Group: Immunogenicity of Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine in Vietnamese Health-Care Workers. *106(2):556- 561.*
21. Commins S. P., Borish L., Steinke J. W. (2010). Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical immunology. 125(2) : 53-72.*
22. Connors J. M., Levy J. H. (2020). Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost .18(7) :1559-1561.*
23. Cook K.A., Jackwood M., and Jones., R.C. (2012). The long view: 40 years of infectious bronchitis research. *Avian Pathol. 41 : 239–250.*
24. Corman V.M ., Landt O ., Kaiser M ., (2020). Détection du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) par RT-PCR en temps réel . *25 : 45.*
25. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of critical care. 57 : 279-283.*
26. Coutard B., Valle C ., Lamballerie X . (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade, *Antiviral Res. 176 : 104742 .*
27. Cui J., Li F., Shi Z.L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol. 17(3):181-192.*
28. Dean A.G., Sullivan K.M., Soe M.M. *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health.*
29. Dhama K., Khan S., Tiwari R., Sircar S., Bhat S., Malik Y. S., RodriguezMorales A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19 :*Clinical Microbiology Reviews. 33(4) : 1128-13934.*

30. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng, B.J., Jiang S. (2009). The spike protein of SARS-CoV-2: a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 7 :226– 236.
31. Echeverría E. D., Martín O. C., Navarrete R.M, Antonio C.M., Ferrández O., Horcajada J.P and Grau S. (2021). Azithromycine dans le traitement du COVID-19 : une revue. *Revue experts des thérapies anti-infectieuses* .19 (2) :147-163.
32. Fabre M.L., Arriás P.N., Masson T., Pidre M.L., Romanowski V. (2020). Baculovirus-Derived Vectors for Immunization and Therapeutic Applications: Emerging and Reemerging Viral Pathogens:197-224
33. Fink S.L., Cookson B.T. (2005). Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells, *Infect Immun* 73 (4) :1907–1916.
34. Finlay B. B and Grant McFadden.(2006). Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *124(4): 767-782.*
35. Forchette., Lauren., William Sebastian., and Tuoen Liu. (2021). A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Current medical science* 41(6): 1037- 1051.
36. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 71(15):889–890.
37. Giamarellos B. E. J., Netea M. G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Koutsoukou A. (2020). Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell host microbe.* 27(6): 992-1000.
38. Gribble J., Stevens L. J., Agostini M. L., Anderson D. J., Chappell J. D., Lu X., Denison M. R. (2021). The coronavirus proofreading exoribonuclease mediates extensive viral recombination. *PLoS pathogens* .17(1) :1009226.
39. Gupta A., Mahesh V., Madhavan., Kartik Sehgal., Nandini N.S. M., Tejasv S., Sehrawat., Behnood B., Neha A., John C., Ausiello., Elaine Y., Wan., Daniel E., Freedberg., Ajay J.

Kirtane .,Sahil A.P.,Mathew S. M.,AnnaS.N.,Domenico A., Joan M.B.,Sumit Mohan .,Kenneth A.B., Léon .,Harlan M. K.,Nir U. M. R., Mehra M. S.Elkind .,Gregg W. Stone., Allan S. D., Ho John. P. Bilezikian .(2020). Donald Landry W, Extrapulmonary manifestations of COVID-19, Nat Med 26 (7) :1017–1032.

40. Gushchin V.A., Dolzhikova I.V., Shchetinin A.M., Odintsova A.S., Siniavin A.E., Nikiforova M.A., Pochtovyi A.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Burgasova O.A., Kolobukhina L.V., Iliukhina A.A., Kovyrshina A.V., Botikov A.G., Kuzina A.V., Grousova D.M., Tukhvatulin A.I. , Shcheblyakov D.V., Zubkova O.V., Karpova O.V., Voronina O.L., Ryzhova N.N., Aksenova E.I., Kunda M.S., Lioznov D.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Tkachuk A.P., Logunov D.Y., Gintsburg A.L. (2021).Activité neutralisante des sérums de personnes vaccinées par Spoutnik V contre les variantes préoccupantes (VOC : B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) et le SRAS-CoV endémique de Moscou 2 variantes. Les vaccins . 9(7):779.
41. Hansen J. C., Carpentier J. P., Martin R. (2021). COVID-19: doit-on se faire vacciner Fantôme du risque et risque fantasmé. Me´decine De Catastrophe,Urgences Collectives. 5(1) :105.
42. Helen S. Goodridge., Sohail S. A., Nigel C., Tobias R., Kollmann., Ofer Levy. ,Mihai G. N ., Andrew J. P., RChristopher B. W. (2016). Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. Nature Reviews Immunology .16(6): 392-400.
43. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S.(2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor, Cell 181 (8) 271–280 .
44. Huang C., Wang Y., Li X. (2020).Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. Lancette. 395 : 497–506.
45. Huang C., Wang Y., Li X. (2020).Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China .395(10223):497–506.
46. Huang Z., Chen Q., Hjelm B., Arntzen C., Mason H .(2009) .A DNA replicon system for rapid high-level production of virus-like particles in plants. Biotechnology andbioengineering. 103: 706-714.

47. Iba T., Levy J. H., Levi M., Thachil J., (2020). Coagulopathy in COVID-19 : J. Thromb. Haemost. 18(9) : 2103-2109.
48. James., Philip T., Rachel L., Eleni K et Maryam Shayeghi. (2001). The Worldwide Obesity Epidemic. Obesity research. 9: 228–233.
49. Kannan., SPAS., Ali., PSS., Sheeza A., Hemalatha K. (2020). COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - tendances récentes. Eur Rev Med Pharmacol Sci , 24 (4), 2006-2011.
50. Kim D., Lee JY., Yang J.S., Kim J.W., Kim V.N., Chang H. (2020). The architecture of SARS-CoV 2 transcriptome.
51. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., Van der Meer N. J. M., Arbous M. S., Gommers D. A. M. P. J., Kant K. M., Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research. 191:145-147.
52. Knoll M.D., Wonodi C. (2021). Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. 397(10269):72-74.
53. Kuate-Tegueu ., Kouame Asasouan. (2020). Covid, infection A et complication Neurologiques : Les atteintes du système nerveux par le COVID-19.39(1).
54. LACHÂTRE Marie., LAUNAY Odile. (2022). Vaccination COVID-19: technologies vaccinales, efficacité en vie réelle et spécificités. Médecine et Maladies Infectieuses Formation .1(3): 129-135.
55. Lan L ., Xu D ., Ye G. (2020). Résultats positifs du test RT-PCR chez les patients guéris du COVID-19 . 323 : 1502 - 1503 .
56. Lau S.K.P., Chan J.F.W. (2015). Coronaviruses: emerging and re-emerging pathogens in humans and animals. 12 : 209.
57. Lefeuvre C., Przyrowski É., Apaire-Marchais V. (2020). Aspects virologiques et diagnostic du

- coronavirus Sars-CoV-2 :Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus. 59(599):18-23.
58. Li F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. 3(1) :237-261.
59. Liao Y., Wang X., Huang M., Tam JP., Liu DX.(2011). La régulation de la boucle de rétroaction de la protéine kinase activée par le mitogène p38 et de la phosphatase 1 à double spécificité module : interleukine 6 et 8 dans les cellules infectées par le virus de la bronchite infectieuse à coronavirus. Virologie. 420(2):106–16.
60. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis, Clinica chimica acta. 506 :145- 148.
61. Hoffmann M ., Kleine-Weber H ., Pohlmann S .A.(2020) .Multibasic , Cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells, Mol, Cell . 78(5): 779-84.
62. Levi M., Thachil J.,Iba T., Levy J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 .7(6) :438.
63. Atieh M.A ., Guirguis M ., Alsabeeha N.H.M ., (2020).RD Cannon La précision diagnostique des tests de salive pour le SRAS-CoV-2 : une revue systématique et une méta-analyse
64. Malik Y.A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. Malays. J. Pathol. 42 : 3–11.
65. Maarifi G., Smith N ., Nicole S.(2020). Interferon response. Medecine sciences :M1536 (3): 206-209.
66. Maminiaina O. F . (2020). Origine de l’orage cytokinique avec le COVID-19 (SARS-CoV2) :POSTER IMVAVET/FOFIFA-DRZVP.
67. Manus J. M. (2020). OMS: Covid-19, corticoïdes mode d’emploi. Revue Francophone Des Laboratoires . (526) : 9.

68. Marc M. Triola., Mario F. Triola., (2012). Pearson; Biostatistique pour les sciences de la vie et de la santé .
69. Masters P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 66: 193–292.
70. McAloon C., Collins Á., Hunt K.(2020). Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open.* 10(8):039652.
71. Mejri I., Haddar Y., Mhamdi S., Boubaker N., Moatemri Z., Aichaouia C., Khadhraoui M. (2022).Évaluation de l'étendue de l'atteinte pulmonaire associée l'infection à COVID-19: échographie thoracique versus scanner thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 14(1) :74.
72. Mohamed M.F , Abuo-Rahma G. E.D. A., Hayallah A. M., Aziz M. A.,Nafady A., and Samir E. MOLECULAR DOCKING STUDY REVEALS THE POTENTIAL REPURPOSING OF HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AGAINST COVID-19 .
73. Mohapatra P.R., Mishra B., Behera B. (2020) .BCG vaccination induced protection from COVID-19 : The Indian Journal of Tuberculosis.
74. Mohd Gazzali A., Muchtaridi M., Fauzi M., Habibah A.W., Nur K . (2020). *Molecules* : Natural Flavonoids as Potential Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibitors for Anti-SARS-CoV-2. 25(17) : 3980.
75. Monopoli G., Marino R., Caldi F., Fallahi P., Perretta S. F., Cosentino R., Buselli V., Gattini A., Mignani A., Veltri M., Corsi V., Lucisano C., Larocca F., Cristaudo A., Guglielmi G., Foddis R. (2022).Résultats cliniques différents de COVID-19 chez les personnels soignants masculins et féminins de l'hôpital universitaire en Italie :Archives des Maladies Professionnelles et de Environnement . 83(4) : 310319 .
76. Naqvi A. A. T., Fatima K., Mohammad T., Fatima U., Singh I. K., Singh A., Hassan M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution,pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et BiophysicaActa (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 165878.

77. Nieto-Torres J.L., DeDiego M.L., Verdía-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M., ReglaNava J.A., Fernandez-Delgado .R., Castaño-Rodriguez .C., Alcaraz A.,Torres J., Aguilera V.M., Enjuanes .L. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis :PLoS Pathog outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin Nature .579(7798) : 270–3.
78. Pal A., Squitti R., Picozza M. (2021). Zinc et COVID-19 : Base des essais cliniques actuels. Biol Trace Elem Res 199 : 2882–2892 .
79. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L. L., Wang Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples : The Lancet infectious diseases .20(4) : 411-412.
80. Pedersen S.F., Ho Y.C. (2020). SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 130(5) : 2202-2205.
81. Pervushin K., Tan E., Parthasarathy K., Lin X., Jiang FL., Yu D., Vararattanavech A.,Soong TW., Liu DX., Torres J. (2009). Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. PLoS Pathog 5: 1000511.
82. Sabetian G., Moghadami M., Hashemizadeh Fard Haghighi L., Shahriarirad R., Fallahi M. J., Asmarian N., Moeini Y. S. (2021). COVID-19 infection among healthcare workers: a cross-sectional study in southwest Iran. Virology journal. 18(1) :1-8.
83. Sambourg J., Bonneton M., Luong L., Trillou C., Ngoué T., Dohou J., SchuersM., Lachâtre M., Lenzi N., Launay O. (2021). Caractéristiques des volontaires inscrits sur la plateforme nationale dédiée aux essais vaccinaux COVID-19 : Infectious Diseases Now . 51(5) : 32.
84. Sanjuan R., Nebot M.R., Chirico N., Mansky L.M., Belshaw R.(2010). Viral mutation rates. J. Virol. 84 : 9733–9748.
85. Schnappauf O., Chae J. J., Kastner D. L., Aksentijevich I. (2019). The pyrin inflammasome in health and disease. Frontiers in immunology. 1745.
86. Schoeman D., Fielding B.C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J .16(69) :1182.

86. Semenzato .L ., Botton .J., Baricault .B ., Deloumeaux .J., Joachim. C ., Sylvestre. E., Romarin.D.S., ,Alain .W .,Mahmoud .Z.(2022). Efficacité du vaccin contre les conséquences graves du COVID-19 dans les territoires français : étude de cohorte d'individus vaccinés en 2 doses appariés à des non vaccinés suivis jusqu'en septembre 2021 et basée sur le Système national des données de santé. PLoS ONE 17(9) : 0274309.
87. Sheikh .A., Al-Taher .A., Al-Nazawi .M., Al-Mubarak .AI., Kandeel .M. (2020). Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. J Virol Methods 277:113806.
88. Sohrabi. C., Alsafi. Z., O'Neill .N., Khan. M., Kerwan .A., Al-Jabir. A ., Iosifidis .C., Agha. R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). International journal of surgery. 76, 71-76.
89. Soule E. E., Yu. H., Olson.L., Naqvi. I., Kumar. S., Krishnaswamy. S., Sullenger B. A. (2022). Generation of an anticoagulant aptamer that targets factor V/Va and disrupts the FVa-membrane interaction in normal and COVID-19 patient samples.Cell Chemical Biology. 29(2), 215-225.
90. Sui. J., Noubouossie. DF., Gandotra.S., Cao. L. (2021). Le fibrinogène plasmatique élevé est associé à une inflammation excessive et à la gravité de la maladie chez les patients COVID-19. Frontières en microbiologie cellulaire et infectieuse . 11 , 734005.
91. Sun .J., He W.T, Wang L ., Lai A., Ji . X., Zhai . X ., Li. G., Suchard M.A., Tian .J., Zhou .J., Veit .M., Su .S.(2020) . COVID-19 : épidémiologie, évolution et perspectives interdisciplinaires. Tendances Mol .26(5):483-495.
92. Tartof S. Y., Slezak J. M., Fischer. H., Hong, V., Ackerson B. K., Ranasinghe O.N., Frankland T. B., Ogun O. A., Zamparo J. M., Gray S., Valluri S. R ., Pan K.,Angulo F. J., Jodar. L., McLaughlin J. M. (2021). Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet (London, England), 398(10309),1407–1416.
- 93 . Tay M. Z., Poh C. M., Rénia L., MacAry P. A., Ng, L. F. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews Immunology,20(6), 363-374.

94. Vabret. N., Britton G. J., Gruber. C., Hegde. S., Kim. J., Kuksin. M.,Laserson.U. (2020). Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, 52(6),910-941.
95. Varga. Z., Flammer A.J., Steiger .P., Haberecker. M., Andermatt. R., Zinkernagel. A. Correspondence Electron microscopy a challenging task. *The Lancet* .100.
96. Walls A. C., ParkY. J., Tortorici M. A., Wall.A., McGuire A. T., and Veessler, D.(2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 181(2):281-292.e6.
97. Wang. D., Hu .B., Hu. C. (2020).Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019novel coronavirus : infected pneumonia in Wuhan,China.*JAMA*;323:1061–1069.
- 98 . Wang .N., Shang .J., Jiang .S., Du. L.(2020). Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses.
99. Wang. Q., Wu. J., Wang. H., Gao.Y., Liu. Q., Mu. A., Wenxin. Ji.,Liming. Y., Zhu.Y., Zhu.C., Xiang .F., Yang.X ., Rao. Z. (2020). Base structurelle de la répliation de l'ARN par la polymérase SARS-CoV-2. *Cellule* , 182 (2), 417-428.
100. Wei.G.,Zheng Y. Ni., Yu .H., Wen h. L., Chunquan .Ou., Jian X. He ., Lei .L., Hong .S., Chun-.Lei., David S.C. Hui., Bin .Du., Lan.L., Guang .Z., Kwok.Yuen., Ru.Chen., Tang.C., Tao .W., Ping. Chen., Xiang.J., Li.S., Wang.L., Liang.Z.,Peng.Y., Li .W., Yong. L., Ya. Hu., Peng., Wang.J., Liu.J., Zhong.C., Gang .Li., Zheng.Z., Qiu.S., Jie.L., Ye .C., Zhu.S ., and Zhong.N .(2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382 (18), 1708-1720.
101. Weiss S.R., and Leibowitz J.L. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Adv. Virus Res.*81, 85–164.
102. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran .K., Bacon .S., Bates .C., Morton C.E., Curtis H.J .,Mehrkar .A., Evans .D., Inglesby .P., Cockburn. J., McDonald H.I., MacKenna . B.,Tomlinson. L., Douglas I .J., Rentsch C.T., Mathur .R., Wong A.S., Grieve .R., Harrison. D.,Forbes .H., Schultze .A., Croker .R., Parry. J., Hester. F., Harper. S., Perera .R., Evans .W.,Smeeth .L.,

- Goldacre. B.(2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 584(7821):430-436.
- 103.Wrapp. D., Wang. N., Corbett. KS., Goldsmith.JA., Hsieh. CL., Abiona. O., Graham ,B.,et McLellan., JS. (2020). Structure Cryo-EM du pic 2019-nCoV dans la conformation de préfusion. Sciences , 367 (6483), 1260-1263.
- 104.Wu .A., Peng .Y., Huang. B., Ding. X., Wang .X., Niu .P., Meng. J., Zhu .Z., Zhang .Z., Wang. J.,Sheng .J., Quan .L., Xia .Z., Tan .W., Cheng. G., Jiang .T. (2020). Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019- nCoV) originating in China, Cell host ;microbe. 27:325–328.
- 105.Wu. F., Zhao. S. , Yu. B., Chen. Y. M., Wang. W., Song. Z.; Zhang. Y. Z. (2020).A new coronavirus associated with human respiratory disease in China, Nature 579 265–269 .
- 106.Yadav .T., Srivastava. N., Mishra. G., Dhama. K., Kumar .S., Puri. B., Saxena. SK. (2020). Recombinant vaccines for COVID-19. Hum Vaccin Immunother.1;16(12):2905-2912.
- 107.Yoshimoto F.K. (2020).The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV 2 or n COV19), the Cause of COVID 19. Protein J. 39(3):198–216.
- 108.Yu. Y., Xu. D., Fu.S., Zhang.J., Yang. X., Xu, L., Shang. Y. (2020). Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. Critical care,24(1), 1-10.
- 109.Zhang J.J., Dong .X., Cao Y.Y.(2020). Caractéristiques cliniques de 140 patients infectés par le SRAS-CoV-2 à Wuhan, en Chine. Allergie.
- 110.Zhang. H., Zhou. P., Wei. Y., Yue. H., Wang. Y., Hu.M., Du. R. (2020).Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. Annals of internal medicine, 172(9), 629-632.
- 111.Zhou. F., Ting .Y., Ronghui .D., Guohui. F., Ying. L., Zhibo. L., Xiang.J., Wang.Y. Bin.S., Xiaoying. G.,Guan.L., Wei.Y., Li.H., Xudong. Wu., Jiuyang .X., Shengjin. T ., Zhang.Y., Hua .C., Bin .C., (2020). Clinical course andrisk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: aretrospective cohort study. The lancet, 395(10229), 1054-1062.

112.Zhu .N., Zhang .D., Wang. W., Li. X., Yang .B., Song. J., Zhao. X., Huang .B., Shi .W., Lu. R.,Niu .P., Zhan. F., Ma .X., Wang .D., Xu. W., Wu. G., Gao .GF., Tan .W.(2020). China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733.

113.Ziedi .H ., Mechergui. N., Chemingui. S., Aouida. D., Ayed. W., Ladhari.N. (2022). Réinfection COVID-19 chez des personnels de santé correctement vaccinés contre le virus du SARS-CoV-2. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 14(1), 129.

114 .Zou. L., Ruan. F., Huang. M., Liang. L., Huang. H., Hong. Z., Wu. J. (2020). Charge virale du SRAS-CoV-2 dans les échantillons des voies respiratoires supérieures de patients infectés. Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre , 382 (12), 1177-1179.

Sites Web :

OMS: <https://www.who.int/ar>

CDTA dz : www.covid19.cdta.dz

SPUTNIK V : <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>

Public Health Ontario: <https://www.publichealthontario.ca>

ANNEXES

Annexe 01 : Questionnaire sur la Covid-19 et la vaccination

- Date de l'enquête :
 - Nom : Prénom :
 - Âge :
 - Sexe :
 - Fonction et grade :
 - Service :
 - Taille :
 - Poids :
 - Groupe sanguin :
 - Est-ce que vous fumez :
 - Pathologies associées :
- Nature de la pathologie :
-
- Antécédent d'infection au coronavirus avant la vaccination
Si oui, veuillez mentionner la date de l'infection :
 - Type de diagnostic :
 - Hospitalisation :
- La première dose : Oui
Date : ; Type de vaccin :
 - La deuxième dose : Oui
date:..... , type de vaccin :

- La troisième dose :
date :....., type de vaccin :

- Comorbidité post vaccination :
.....
.....

Infection à la Covid-19 :

- Nombre d'infections :

- 1er infection : date :.....

Test de diagnostic effectué :.....

Signes cliniques :.....

Hospitalisation :

- 2ème infection : date :.....

Test de diagnostic effectué :.....

Signes cliniques :.....

Hospitalisation :

- 3ème infection : date :.....

Test de diagnostic effectué :.....

Signes cliniques :

RESUME :

Le virus SARS-COV-2 a été à l'origine d'une pandémie mondiale en 2020. Cette zoonose qui a émergé en chine s'est propagé dans le monde faisant plus de 613 million cas et 6,53 million décès recensé jusqu'à maintenant. Pour lutter contre ce coronavirus, plusieurs technologies vaccinales ont été développées. L'étude d'une cohorte composée de 109 personnels de santé vaccinés au CHU Nafissa Hamoud a montré la présence d'une majorité de médecins et de paramédicaux vaccinés par rapport à d'autres catégories avec une prédominance féminine. Le surpoids ainsi que la présence de comorbidités semblent être des facteurs aggravant des manifestations cliniques de la maladie. Malgré l'utilisation de plusieurs vaccins contre le SARS-CoV2, plusieurs cas (56/109) de réinfection ont été signalés. Le délai moyen entre la vaccination et la réinfection a été estimé à 118 jours dans notre cohorte. Il semblerait que les vaccins SINOPHARM, SINOVAC et SPUTNIK présentent la même efficacité (50%). Le personnel ayant reçu le JANSSEN sont ceux qui ont été le moins réinfectés (33,3%). La recherche de comorbidité post vaccinale a révélé la présence d'une seule personne qui a développé un diabète après avoir été vacciné avec le SPUTNIK V. L'origine de cette affection reste inconnue et nécessite plus d'investigations.

Mots clés : SARS-CoV2, pandémie, personnel de santé, vaccins, comorbidité.

Summary :

The SARS-COV-2 virus was the cause of a global pandemic in 2020. This zoonosis which emerged in China has spread around the world causing more than 613 million cases and 6.53 million deaths recorded until now. To fight against this coronavirus, several vaccine technologies have been developed. The study of a cohort composed of 109 vaccinated health personnel at the Nafissa Hamoud University Hospital showed the presence of a majority of vaccinated doctors and paramedics compared to other categories with a female predominance. Overweight and the presence of comorbidities seem to be factors that aggravate the clinical manifestations of the disease. Despite the use of several vaccines against SARS-CoV2, several cases (56/109) of reinfection have been reported. The average time between vaccination and reinfection was estimated at 118 days in our cohort. It would seem that the SINOPHARM, SINOVAC and SPUTNIK vaccines have the same efficacy (50%). The staff who received the JANSSEN are those who were the least reinfected (33.3%). Post-vaccination comorbidity research revealed the presence of a single person who developed diabetes after being vaccinated with SPUTNIK V. The origin of this condition remains unknown and requires further investigation.

Key words : SARS-CoV2, pandemic, health workers, vaccine, comorbidity

ملخص

كان فيروس سارس كوف-2 سببا لوباء عالمي في عام 2020. انتشر هذا المرض الحيواني المنشأ الذي ظهر في الصين في جميع أنحاء العالم مما تسبب في أكثر من 613 مليون حالة و 6.53 مليون حالة وفاة مسجلة حتى الآن. لمكافحة هذا الفيروس التاجي ، تم تطوير العديد من تقنيات اللقاحات. أظهرت دراسة مجموعة مكونة من 109 من العاملين الصحيين الذين تم تطعيمهم في مستشفى نفيسة حمود الجامعي وجود غالبية الأطباء والمسعفين الذين تم تطعيمهم مقارنة بالفئات الأخرى مع غلبة النساء. يبدو أن زيادة الوزن وكذلك وجود أمراض مصاحبة عوامل مشددة للمظاهر السريرية للمرض. على الرغم من استخدام العديد من اللقاحات ضد سارس-كوف-2 ، تم الإبلاغ عن عدة حالات (109/56) من الإصابة مرة أخرى. و سبوتنيك Sinopharm Sinovac قدر متوسط الوقت بين التطعيم والعدوى مرة أخرى بـ 118 يوما في مجموعتنا. على يانسن هم الأقل إصابة (33.3%). كشفت أبحاث Jan اللقاحات يبدو أن لها نفس فعالية (50%). كان الموظفون الذين تلقوا الاعتلال المشترك بعد التطعيم عن وجود شخص واحد فقط أصيب بمرض السكري بعد تطعيمه مع سبوتنيك الخامس. لا يزال أصل هذه الحالة غير معروف ويتطلب المزيد من التحقيقات.

الكلمات المفتاحية: سارس-كوف-2 ، الوباء ، العاملون الصحيون ، اللقاحات ، الاعتلال المشترك