

UNIVERSITÉ DE STRABOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAIEUTIQUE ET
SCIENCE DE LA SANTÉ

Année : 2022

N° 272

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'état

Mention médecine générale

Par

Justine Marie Charlotte CHRETIEN
Née le 13 mai 1995 à Mulhouse

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SUITE À LA VACCINATION CONTRE LA
COVID-19 PAR LES MÉDECINS
GENERALISTES EN ALSACE**

Président de thèse : Pr HANSMANN Yves
Directeur de thèse : Dr KAYSER Damien

UNIVERSITÉ DE STRABOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAIEUTIQUE ET
SCIENCE DE LA SANTÉ

Année : 2022

N° 272

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'état

Mention médecine générale

Par

Justine Marie Charlotte CHRETIEN
Née le 13 mai 1995 à Mulhouse

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SUITE À LA VACCINATION CONTRE LA
COVID-19 PAR LES MÉDECINS
GENERALISTES EN ALSACE**

Président de thèse : Pr HANSMANN Yves
Directeur de thèse : Dr KAYSER Damien

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
 - **Doyen de la Faculté**
 - **Premier Doyen de la Faculté**
 - **Doyens honoraires :** (1976-1983)
(1983-1988)
(1988-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
 - **Chargé de mission auprès du Doyen**
 - **Responsable Administratif**
- M. DEHEHEN Michel
 - M. SHILJA Jean
 - M. DERUELLE Philippe
 - M. DOPNER Marc
 - M. MANTZ Jean-Marie
 - M. VINCENDON Guy
 - M. DENLINGER Pierre
 - M. LUCES Bernard
 - M. VICENTE Gilbert
 - M. STEEDMANN Geoffrey



**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général : M. GALY Michel

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Omnique humaine" (à compter du 01.11.2020)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sébastien Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.08.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.08.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOIEN	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe PH01	NFPO CS	- Pôle de / Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Chérif PH01	NFPO CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie Obstétrique
	ANDRES Emmanuel PH02	RP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/PE	53.01 Option : médecine interne
	ANHEIM Mathieu PH02	NFPO NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	48.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M001 / PH01	NFPO CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option Biologie)
	ARNAUD Laurent PH08	NFPO NCS	- Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLER Philippe PH04	RP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Sébastien PH06	NFPO CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Insti. d'Histologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.02 Immunologie (option biologique)
	BAUMERT Thomas PH07	NFPO CS	- Pôle Hépatologie / Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie / hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M001 / PH01	NFPO NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.02 Biologie cellulaire (option Biologie)
	BIAULOUX Rémy PH08	NFPO CS	- Pôle d'Imagerie - OAR / Activités transversales - Unité de Neurobiologie Interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option chirurgie)
	BECMEUR François PH09	NFPO NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice PH03	RPPO CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes, Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHT Gilles PH10	RP0 CS	- Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BERRY Guillaume PH11	NFPO NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neurobiologie-Imagerie Interdisciplinaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal PH14	RP0 CS	- Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation, Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric PH12	NFPO NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne, addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BLOM Frédéric PH18	NFPO NCS	- Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique / Otorhinologie
	BONCHAMPE Laurent M009 / PH09	NFPO NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
	BONCOMET François PH17	NFPO CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Member inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURGEOIS Tristan PH19	NFPO NCS	- Pôle de Spécialités médicales Otorhinolaryngologie / SMO - Service d'Otorhinolaryngologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Otorhinologie
	BOURDIN Pierre PH20	NFPO CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	48.01 Neurologie
	Mme BRISAND Cécile PH23	NFPO NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRIANT-ROGER Catherine PH22	NFPO CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CALLARD-CHLMANN Sophie PH11	NFPO NCS	- Pôle de Spécialités médicales-Otorhinolaryngologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / SMC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CF*	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Spécialités du Conseil National des Universités
CASTELAN Virginie 19957	NRPS NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipain - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAPEL Natif 19168	NRPW CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe 19113 / 19172	NRPS NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rectum / Chirurgie B / HC	51.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne 19169	NRPS NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPOT Anne 19220	NRPS NCS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Ototo-oto-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Flore 19141	NRPS CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERY Philippe 19144	NRPS CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier 19130	NRPS NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales (SAMU-SMUR) - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	46.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type strabot)
COLLONGUES Nicolas Nicola / 19221	NRPS NCS	- Pôle Tête et Cou-CETO - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
COBBER Bernard 19143	NRPW CS	- Pôle d'Urologie, Néphrologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	51.03 Dermatologie-Vénérologie
de BLAY de DAUX Frédéric 19166	NRPS CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jeanne 19167	NRPS CS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - ADU / Hôp. de Neurologie	49.01 Neurologie
DEBY Christian 19142	NRPS CS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Ototo-oto-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe 19134	NRPS NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale (option gynécologie-obstétrique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène 19165	NRPS CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DRENGER Mathieu 19146	NRPS NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	51.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WIELE Helene 19160	NRPS NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sylvie 19176	NRPS CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	51.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Sandra 19161	NRPS CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM-HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAROT Françoise 19216	NRPS NCS	- Pôle de Pathologie digestive, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Etienne 19162	NRPS NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNI-CRER Luc-Matthieu 19168	NRPS NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICAND	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : hématologie
GALLIX Benoit 19114	NCS	- HU / Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	49.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Alain 19163	NRPS CS	- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A conventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien 19121	NRPS NCS	- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David 19164	NRPS NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENT Bernard 19144	NRPS CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick 19169	NRPS NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe 19145	NRPS CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHOT Bernard 19126	NRPS CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIPRED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie 19167	NRPS CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/NHC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric 19166	NRPW CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIPRED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	51.01 Rhumatologie
HANREDOUCHE Thierry 19171	NRPS CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.02 Néphrologie
HANDMANN Yann 19172	NRPS NCS	- Pôle des Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et Tropicales / NHC	46.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie 19114 / 19129	NRPS NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipain - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HERSCH Edouard 19175	NRPS NCS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio 19134	NRPS NCS	- Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICAND	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve 19129	NRPS CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Démenceau	49.03 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoit 19173	NRPS CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM-HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JERARDIER Nathalie 19174	NRPS CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIPRED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSEL-MOREL Laurence 19121	NRPS NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges 19141	NRPS CS	- Pôle de Génétique - Service de Médecine Interne - Génétique / Hôpital de la Robertine - Service Endocrinologie - Génétique / Hôpital de la Robertine	53.01 Option : génétique et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEISLER Laurence P004	NPPS NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIMED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Adobéologie/ Méd BNC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KEISLER Roman P006	NPPS NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P016	NPPS NCS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P037	NPPS CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphanie M029 / P0134	NPPS CS	- Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 3 - Neuro-radiologie/Oncoradiologie - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KLJAN Pierre P0172	NPPS CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimations Pédiatriques (Pédiatre, HNEP)	54.01 Pédiatrie
KLURTZ Jean-Etienne P058	RPE NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALARRE Laurence P020	NPPS CS	- Pôle de Psychiatrie, Soins mentaux et Addictologie - Service de Radiologie / Hôpital Civil	68.03 Psychiatrie (adultes) ; Addictologie (Option Addictologie)
LAND Hervé P032	NPPS NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P033	RPE CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Arine M018 / P0117	NPPS NCS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales cardio-vasculaires - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marc P016	NPPS NCS	- Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Obstétricale et Interventionnelle Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSAIGER Jean-Marc P1	RPE CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGG / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	52.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P030	NPPS NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	52.05 Dermato-venéréologie
LIVERNEAUX Philippe P054	RPE NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOG Main / HP de Hautepierre	55.02 Chirurgie orthopédique et rhumatologique
MILLOUF Gabriel P020	NPPS NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Onco-hématologie / ICANS	47.02 Cancérologie , Radiothérapie Option : Cancérologie
MARR Martial P038	NPPS NCS	- Pôle de Biologie - Département Génétique fondamentale et appliquée / SOGAC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologie)
MARTIN Thierry P098	NPPS NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCIAUX Céline P018	NPPS NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Céline P0101	NPPS CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - (Unité de Sérologie) / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVELUX Laurent P0102	NPPS CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion: Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTTI Jean-Philippe P010	NPPS CS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P022	NPPS NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P019	RPE CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M024 / P023	NPPS NCS	- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P016	NPPS NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Métabolisme / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HAp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option Biologie)
MEZIANI Fehat P019	NPPS CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre anti-poison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSER Laurent P0107	NPPS CS	- Pôle de Pharmaco-pharmacologie - Lab. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire EATMS / HP	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P018	NPPS NCS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P019	NPPS CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.00 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPE NCS	- Pôle hépato-gastro-entérologie / Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAHER Ismaïel Jacques P0112	NPPS CS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NPPS NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de radiologie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie Oncologique
NOËL Eric M0115 / P0218	NPPS NCS	- Pôle d'Anesthésiologie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale / HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
ORINA Mikael P0211	NPPS NCS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OSLMANN Pierre P0115	RPE CS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P024	NPPS NCS	- Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NPPS CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 2 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCA Thierry P020	NPPS NCS	- Pôle d'Anesthésiologie - Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pilotage des soins de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Séverine PC117	NRP5 MCS	- Pôle Hépatogastro-entéro de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSIAUX Patrick PC118	NRP5 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry PC119	CCp	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Optim ; Cancérologie Clinique
PINOT Xavier PC120	NRP5 MCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Optim ; Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien PC121	NRP5 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.21 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option étiquet)
PRADIGNAC Alain PC122	NRP5 MCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MFRNED) - Service de Médecine Interne et Nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François PC123	NRP5 CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	48.02 Neurochirurgie
Pr RAILL Jean-Sébastien PC124	NRP5 CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico- judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.02 Médecine Légale et droit de la santé
REBOND Jean-Marie PC125	NRP5 MCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.21 Optim ; Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo PC127	NRP5 MCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.21 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge PC128	NRP5 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	52.02 Chirurgie générale
ROMAN David M001 / PC129	NRP5 MCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	52.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie PC130	NRP5 MCS	- Pôle médéo-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.21 Pédiatrie
ROUL Gérard PC131	NRP5 MCS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine PC132	NRP5 CS	- Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B : Imagerie vasculaire et cardiaque vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
SANANES Nicolas PC133	NRP5 MCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.02 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Optim ; Gynécologie-Obstétrique
SALER Amalut PC134	NRP5 MCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SALEAU Eric-Antoine PC135	NRP5 MCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Sociobiologie, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologie)
SALISBRE Christian PC136	RP5 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude PC137	NRP5 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline PC138	NRP5 MCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Franck PC139	NRP5 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipaléar - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHROEDER Carmen PC140	NRP5 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie pour Enfants et Adolescents / HC	48.04 Pédiopsychiatrie ; Psychiatrie
SCHULTZ Philippe PC141	NRP5 MCS	- Pôle Tête et Cou - CEYO - Serv. d'Otite-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERPATY Laurence PC142	NRP5 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle/HP	52.21 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Optim ; Hépatologie
SIBLIA Jean PC143	NRP5 MCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MFRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	52.21 Rhumatologie
STÉPHAN Dominique PC144	NRP5 CS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Serv. des Maladies vasculaires HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Optim ; Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien PC145	NRP5 MCS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / SMC	51.04 Optim ; Chirurgie vasculaire
Mme THARCHANT Christine PC146	NRP5 CS	- Pôle Tête et Cou - CEYO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis PC147	NRP5 CS	- Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie vasculaire, ORL et maxillo-faciale / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel PC148	NRP5 MCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Économie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologie)
VETTER Denis PC149	NRP5 MCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MFRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.21 Optim ; Gastro-entérologie
VEYRATHE Pierre PC150	NRP5 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de Saison et de Psychiatrie/Neurologie / Hôpital Civil	48.02 Psychiatrie d'adultes
VILLE Stéphanie PC151	NRP5 MCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.03 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologie)
VOEEL Thomas PC152	NRP5 CS	- Pôle de Génétique - Serv. de soins de suite et réadaptation génétiques/HPA-ROBOSTIM	51.21 Optim ; Génétique et biologie du vieillissement
WISER Jean-Christophe Pierre PC153	NRP5 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	55.01 Optim ; Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLFF Philippe R321	NRP3 MCS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantation multigames / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantation (HP) 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie R321	NRP3 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire (Hôpital de Hautepierre) 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - RP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou MCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim C2p : Chef de service procteur (un an)

C1 : Chef d'unité fonctionnelle

RP : Pôle RP (Responsable de Pôle) ou NRP (Non Responsable de Pôle)

C2nc : Consultant hospitalier (pour une des fonctions hospitalières sans chef de service) Dr : Directeur

(1) En surcroissance universitaire jusqu'au 31.08.2018

(2, 7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(5) En surcroissance universitaire jusqu'au 31.08.2019 (6) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(8) En surcroissance universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP3 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins oculaires / NHC 	46.05 Médecine pédiatrie
HAMRISSETZEN Françoise	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Histo-digestif - Service de Gastro-Entérologie / NHC 	62.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Tou		<ul style="list-style-type: none"> - Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
M. AÏN Arnaud 40001		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTON Dalphine 40108		- Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie, Radiothérapie
Mme AYME-DRETRICH Estelle 40117		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale : pharmacologie clinique, sélectologie Cellul. pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie 40208		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Génétique Génétique / Nouvel Hôtel Dieu	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDEY Cyrie 40001		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOLLESES Olivier 40002		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie 40046		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale-PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUNO Carole 40109		- Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CAMRITO Raphaël 40113		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôtel Dieu	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto 40118		- Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CERBULA Hélène 40134		- Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	48.02 Neurochirurgie
CERAILLE Jocelyne 40010		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGIMC	47.02 Cancérologie, Radiothérapie (option biologique)
CHEBRER Thomas 40106		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôtel Dieu	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe 40012		- Pôle d'imagerie - UFRSOT - Imagerie Fonctionnelle / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERS-JEUN Raphaël 40117		- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre-emploi - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	46.02 Réanimation
Mme CORDEAU Elina Mhassine 40108		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
GALI YOUSSEF Ahmed Nassim 40017		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
GELHORME Jean-Baptiste 40143		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	52.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier 40019		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôtel Dieu	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SINKELACKER Véronique 40127		- Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
OLLÉ Pascal 40011		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme DIACHE Stéphanie 40014		- Pôle de Pathologie fonctionnelle - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGIMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACANON Audrey 40034		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté de Médecine - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	40.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud 40116		- Pôle Tête et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXIS / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILIBETTI Damien 40005	CS	- Pôle de Biologie - Lab. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack 40007		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Dieu	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre 40102		- Pôle de Biologie - Laboratoire Cellule de Vieillesse / PTM HUS et Faculté	45.01 Gériatrie-Vieillesse - Hygiène hospitalière Option Gériatrie-Vieillesse biologique
GIEU Viviane 40140		- Pôle de spécialités médicales - Cardiologie / ICMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRELON Antoine 40103		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Biotechnologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (option clinique)
QUERIN Eric 40032		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GLIFFROY Aurélien 40124		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSANI-RASTEL Laura 40110		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUELE Fabrice 40033		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Radiothérapie et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe 40209		- Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGIMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique 40036		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume 40126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option-clinique)
Mme KRASNY PASCAL Agnès 40138		- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Manipulation / Océanocentre	46.08 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LABOUR Valérie 40040		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMNEE Béatrice 40041		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie (Hôpital de Hautepierre)	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALLE Thomas 40042		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.02 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CD*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LECOMAND Cedric 80103		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	33.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît 80113		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe 80046		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et otolaryngologie
MOUET Laurent 80047		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire Type III (a) - Biologie
Mme MOUTOU Céline ep. GUNTHER 80142	CG	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologie)
MULLER Jean 80030		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option Biologie)
Mme NICOLAE Anna 80127		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme SOURRY Nathalie 80011		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du Travail/HC	48.02 Médecine et Santé au Travail (option Clinique)
PENCREACH Edwin 80082		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
WAPP Alexander 80083		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /FTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie 80088		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option Biologie)
Mme PORTER Lucie 80133		- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles 80087		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / FTM HUS et Faculté	46.01 Option : Bactériologie-virologie (Biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijena 80088		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option Biologique)
Mme REIX Nathalie 80085		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire /NHC - Service de Chirurgie / CANS	43.01 Biochimie et médecine moléculaire
Mme RICH Marianne 80141		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option Clinique)
ROGUE Patrick (et. A2) 80060		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option Biologique)
Mme ROLLAND Odaline 80121		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type III (a) ; Hématologie)
Mme RUFFERY Elisabeth 80108		- Pôle YMs et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Anna 80096		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option Biologique)
Mme SCHEIDCKER Sophie 80122		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric 80086		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / FTM HUS et Faculté	46.01 Option : Bactériologie-virologie (Biologique)
Mme SOLIS Margare 80129		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	46.01 Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle 80089		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIPVED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	53.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emile 80145		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / FTM HUS et Faculté	46.01 Option : Bactériologie-virologie (Biologique)
TALHA Samy 80010		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option Clinique)
Mme TALON Isabelle 80028		- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETR Marie 80071		- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.06 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
VALLAY Laurent 80074		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie 80106		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	46.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile 80066		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / FTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option Biologique)
Mme WOLF Michèle 80014		- Charge de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOGZYC Anne ep. MARDANTON 80116		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeff rey 80077		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option Clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KEESSEL Sébastien	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANGHE Lionel	ICUBE UMR 7357 - Equipe IMB / Faculté de Médecine	88. Neurosciences
Mme MIRALLES Céline	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianne	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M094	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROS-BERTHOUD Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2010)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0985	Médecine générale (01.11.2010)
Pr Ass. HILD Philippe	M0986	Médecine générale (01.11.2010)
Pr Ass. ROUGERE Fabien	M0987	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2010)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.06.2018)
Dr SANSELMÉ Annie-Christine		Médecine générale
Dr SCHMITT Yvonne		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-RESSLER Pa.	M0985	Professure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANCIAS Peggy	M0986	Professure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.09)
Mme SIENENBOUR Marie-Noëlle	M0987	Professure partiale d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0988	Professure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Suzanne	M0989	Professure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CE MARCHI Martin	- Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Drs GERARD Bénédicte	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drs GOURREUX Bénédicte	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie Spécialisée / Nouvel Hôpital Civil
Dr KACHES Pascal	- Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertson
Mme Drs LACLEMAN Lucie	- Pôle Urgences - SAMU27 - Médecine Intensive et Réanimation - Perfusionne d'Accès aux Veins de Jeune - La Réunion (PASS)
Dr LEBEVRE Thomas	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drs LICHTBLAU Isabelle	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie de la reproduction / CMCO de Schœlgen
Mme Drs MARTIN HUNYARD Catherine	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation / Hôpital de la Robertson
Dr ABIANO Gabriel	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Drs PETIT Flore	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRELLO Olivier	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	- Pôle Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de réhabilitation par la vision / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drs RONDE OUSTERO Gaëlle	- Pôle Laboratoire - Service de Chimie Sérologie / Hôpital de Hautepierre
Mme Drs RONCIERES Catherine	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Danyel	- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Drs REES Anne	- Pôle Urgences - SAMU27 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- de droit et à vie (membre de l'Institut)
 - CHAABON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2020)
 - Mme STEB Annie (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2020)
 - DUPOUR Patrick (Cancérologie chirurgie)
 - NEBAND Joviel (Gynécologie-obstétrique)
 - PIEGET Mimi (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUON Elisabeth (Psychologie)
- pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
 - BELOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANON Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERDORFF Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
 - DANON Anne (Pédiatrie/Neuro, additologie)
 - HEMUNICH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECH Pascal (Hématologie)
 - STEB Jean-Paul (Chirurgie du rectum)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CHU 01 BNCAS (01.28.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	2019-2020
Pr RINTZ Pascal	2019-2020
Pr LUND Walter G.	2019-2020
Pr MAHE Arlette	2019-2020
Pr MARTELLI Arlette	2019-2020
Pr REIS Jacques	2019-2020
Prs RONCIERES Catherine	2019-2020

(* à années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZMANN Francis (Général) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.95	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAUDOUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétricale) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.88
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.18
BATZDORF Rüdiger (Anatomie Pathologique) / 01.10.99	LEZY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.99
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LOEDICKEFELDER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGHEAT Jean Pierre (Cardiologie) / 01.01.19	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.19
BERTHEL Marc (Général) / 01.09.19	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.02
BENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et Biol. moléculaires) / 01.09.13
BLACHE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.12.17	ORL) / 01.09.10 (Otolaryngologie) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.89	MANGIN Patrick (Médecine Légale) / 01.12.14
BODHA-BUNGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Radiothérapie médicale) / 01.10.94
BOURLAT Pierre (Radiologie) / 01.09.01	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie algérienne) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARR Jean Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.10	MESSEUR Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Physiologie) / 01.10.88	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEIN Claude (Pédiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Généraliste, informatique méd.) / 01.09.10
CANTREAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.19	MONTEL Henri (Généraliste) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Histologie) / 01.09.19	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Radiothérapie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUAL Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.19
CHELLY Jacqueline (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATROL Michel (Pédiatrie) / 01.09.15
CINDALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.17	Mme PAUL Gabrielle (Neurologie) / 01.09.11
CLAVERET Jean-Michel (Chirurgie ORL) / 21.12.18	FRANÇOIS Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.20	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.19
CONSTANTINESCO Andre (Biochimie et Médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.99
DETERMAN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. Développement) / 01.09.10
DUGLOS Bernard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPREYRON Jean-Pierre (Anatomologie-Ris. CNRS) / 01.09.13	SALZER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardiaque) / 01.09.19	SALVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
FLAMANT Jacques (Omnéologie) / 01.09.09	SCHMID Simon (Radiologie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHNITZER (Anatomie Normale) / 01.09.09
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STORLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRICKEN Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
GUY Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.19	STORCK Dario (Médecine interne) / 01.09.03
HAUTMANN Georges (Hématologie-Biochimie) / 01.09.06	TAMPE Jean-Claude (Réanimation médicale) / 01.09.09
HEID Emile (Dermatologie) / 01.09.04	TCHOU Jean (Radiologie) / 01.09.02
HEIN Marc (Médecine interne) / 01.09.99	TRESSER Alain (Gynécologie-Obstétricale) / 24.03.09
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.06.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.19
JAECH Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCIGOR Guy (Biochimie) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.09	WATTEZ André (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.09.99	WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.19	WILK Anne (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.19
KREIDER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.09
KURTZ Jean-Louis (Radiothérapie) / 01.09.09	WOLFRAM-GARSEL Renée (Anatomie) / 01.09.99

Légende des adresses :

FAC - Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.89.25.20 - Fax : 03.88.89.25.19 ou 03.88.89.24.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- H.C. - Hôpital Civil / 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.55.07.08
- H.C. - Hôpital Civil / 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.89
- H.P. - Hôpital de Hautepierre / Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67086 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- Hôpital de La Robertsau / 81, rue Kœnigshoff - F - 67019 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.25.11
- Hôpital de Necker / 15, rue Oberlin - 67000 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.89

CMCO - Centre Médico-Chirurgical M. Chénodet / 18, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.42.63.00

C.L.D.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main / 10, avenue Bauménil - B.P. 38 - F - 67402 Birch Grief arlesheim Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace / 10, rue Spemann - BP N°36 - 67069 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67069 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

NIRO - Institut Universitaire de Réadaptation Démarche - CHU de Strasbourg et UOECAM (livrer pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurances Malades) - 49 Souffrvent Cameroun - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES ORIGNONS ÉMISSES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Yves Hansmann, président du jury,

C'est un honneur de vous compter comme président du jury de ma thèse. Recevez toute ma reconnaissance pour l'attention apportée à mon travail.

A monsieur le Docteur Damien Kayser, directeur de thèse,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Je te suis extrêmement reconnaissante pour le suivi et l'aide que tu as pu m'apporter tout au long de ce travail. Ta disponibilité et ta réactivité m'ont permis d'avancer de manière efficace et sereine.

A monsieur le Docteur Yannick SCHMITT,

Je suis honoré de te compter parmi mon jury, et de pouvoir représenter ainsi la médecine générale.

A mes Maîtres de stage de médecine générale et tous les médecins intra-hospitaliser que j'ai pu rencontrer, merci pour votre patience et votre accompagnement tout au long de mon cursus

A tous les internes et médecins généralistes qui ont accepté de participer à mon travail de thèse

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A ma famille,

Maman, Papa, merci pour votre amour et votre soutien indéfectible apporté durant toute mes études. Le socle solide que vous avez construit m'a permis d'arriver jusqu'ici et d'être la personne que je suis aujourd'hui. Rien n'aurait été possible sans vous. Je vous aime.

Ps : Papa, je ne suis plus trop sûre pour le bateau ...

Benja, mon grand-frère, merci d'être là, de m'avoir soutenu à ta manière. Tu as ajouté de la joie dans notre famille en formant à ton tour, avec **Carole**, ta petite tribu. Je suis fière de toi.

Thibaud, mon amour, présent depuis le début. Tu as su m'épauler, m'aimer, m'accompagner, et surtout me supporter pendant ces longues années d'étude. Tu as été patient, compréhensif, et je ne te remercierai jamais assez pour ça. De futur projets nous attendent, avec une nouvelle vie. Je t'aime.

Mamie, toi qui aurais voulu être présente pour ce jour si particulier, j'espère te rendre fière.

Ma belle-famille, merci pour vos encouragements sans faille, votre compréhension et votre affection. Vous avez été d'un grand soutien durant toute cette aventure et je vous en suis très reconnaissante.

A mes amis,

Gagou, ma première fan, ma meilleure amie depuis l'enfance. Comment te remercier... Tu as été d'un appui sans faille, toujours de bonne humeur et présente lorsque j'en avais besoin. On a partagé tant de choses, et même notre quotidien pendant 3 ans, où tu m'as soutenu, accompagnée. Je garde en mémoire ces souvenirs avec émotion.

Mémé, plus qu'une amie d'enfance, ton soutien et la fierté que je lis dans tes yeux reflètent toute la bienveillance de l'amitié sincère qui nous relie. Merci d'être là.

Lulu, Gallou, vous avez toujours cru en moi et jamais cessé de m'encourager.

Les filles, merci pour tous ces moments de bonheur où je pouvais m'évader à vos côtés, merci pour tous ces souvenirs passés, présents et futurs.

L'équipe de bh, merci pour ces soirées (enivrées) pleines de bonne humeur, merci de m'avoir permis de déconnecter lorsque j'en avais besoin. Restez comme vous êtes.

La team Léviosah

Valou, ma « *same same* », que de moments partagés. Nos séances de révisions hebdomadaires, notre périple au Cambodge, nos doutes, nos appréhensions, nos joies durant ce long parcours. Tu as été présente dans des étapes clés de ma vie, et je te remercie pour cette belle amitié, tendre et protectrice que tu as su me donner.

Henri, le plus beau, le plus charismatique, merci pour ces dossiers selfies et anecdotes médicales hilarantes, à l'image de ta personne.

Pierre et Karen, le couple gaga, merci d'être vous, plein de bonne humeur, d'énergie et d'humour.

Martin, merci pour ces 2 semestres d'internat ensemble, les bonnes bières et soirées partagées avec ta **Camille**.

Merci à **Louis**, mon premier soutien en P1, **Théo** et ta ponctualité à toute épreuve, **Pierroux** le doyen du groupe, **Guillaume** et **Justine**.

Cette thèse clôture une vie strasbourgeoise, et tourne une page que j'ai construite à vos côtés. Merci pour toutes ces soirées, voyages, et week-end partagés ... et les futurs à venir !!

A tous les co-internes avec qui j'ai travaillé : aux urgences de Sélestat en crise covid, en médecine polyvalente à Colmar, en Pédiatrie à Saverne ou encore au CMCO en gynéco. Merci pour toutes ces journées travaillées dans la joie et la bonne humeur, malgré les galères bien connues de l'internat.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	20
A.	HISTOIRE DES CORONAVIRUS	21
B.	CARACTERISTIQUES DU VIRUS SARS-CoV-2.....	24
1.	<i>Structure et pathogénie</i>	24
2.	<i>Mode de transmission</i>	26
C.	LA VACCINATION ET SON HISTOIRE.....	27
D.	PRINCIPE DE LA VACCINATION.....	29
1.	<i>Le système immunitaire</i>	29
2.	<i>Les différents vaccins et leurs effets sur le système immunitaire</i>	32
a.	Vaccin à vecteur viral	32
b.	Vaccin à protéines recombinantes.....	32
c.	Vaccin à ARNm.....	33
E.	LES VACCINS CONTRE LA COVID-19.....	34
1.	<i>COMIRNATY, BioNTech-Pfizer</i>	34
a.	Fonctionnement	34
b.	Utilisation.....	35
c.	Particularité du vaccin pédiatrique	36
2.	<i>SPIKEVAX, Moderna</i>	37
a.	Fonctionnement	37
b.	Utilisation	38
3.	<i>VAXZEVRIA, Oxford/AstraZeneca</i>	39
a.	Fonctionnement	39
b.	Utilisation.....	39
4.	<i>JCOVDEN, Janssen</i>	40
a.	Fonctionnement	40
b.	Utilisation.....	40
5.	<i>NUVAXOVID, Novavax</i>	41
a.	Fonctionnement	41
b.	Utilisation.....	41
6.	<i>Projets en cours</i>	42
F.	PHARMACOVIGILANCE.....	42
1.	<i>La genèse de la pharmacovigilance et son fonctionnement</i>	42
2.	<i>La pharmacovigilance et les vaccins contre la COVID-19</i>	45
G.	OBJECTIF DE L'ENQUETE.....	51
II.	MATERIELS ET METHODE.....	52
A.	TYPE D'ETUDE.....	52
B.	CONCEPTION DU QUESTIONNAIRE ET SA DIFFUSION	52
C.	POPULATION CIBLE	53
D.	RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES.....	53
III.	RESULTATS	54
A.	NOMBRE DE REPOSE	54
B.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	54
1.	<i>Éléments sociodémographiques</i>	54
2.	<i>Modalité de pratique de la vaccination COVID-19</i>	55
C.	EFFETS INDESIRABLES DES VACCINS CONTRE LA COVID-19.....	56
1.	<i>Recueillez-vous de manière systématique les EI potentiels liés à la vaccination covid chez vos patients vaccinés ?</i>	56
2.	<i>Quels sont selon vous les EI fréquents et attendus suite à la vaccination COVID-19 ?</i>	57
3.	<i>Sous quel(s) délais reliez-vous l'EI à la vaccination COVID-19 ?</i>	58
D.	LES MODALITES DE DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES.....	59
1.	<i>Avez-vous déjà déclaré un EI lié à un médicament de manière générale ?</i>	59
2.	<i>Avez-vous déjà déclaré des EI potentiellement lié à une vaccination COVID-19 ?</i>	60
3.	<i>Par quel moyen avez-vous déclaré ces EI ?</i>	62
4.	<i>Quels sont ceux que vous déclareriez suite à la vaccination COVID-19 ?</i>	63

5.	<i>En cas d'EI ayant nécessité une hospitalisation, quelle attitude adopteriez-vous ?</i>	64
6.	<i>Seriez-vous enclin à déclarer l'EI d'un vaccin plus qu'un autre ? Lequel ?</i>	65
E.	OBSTACLE A LA DECLARATION.....	66
1.	<i>Quels sont selon vous les freins potentiels à la déclaration des EI du vaccin COVID-19 par les médecins ?</i>	66
2.	<i>Face à une situation mettant en doute l'imputabilité du vaccin, que faites-vous/qu'avez-vous fait ?</i>	67
3.	<i>Combien de temps selon vous dure la procédure afin de déclarer l'EI ?</i>	68
4.	<i>Selon vous, le questionnaire ci-joint afin de déclarer les IE, est clair ?</i>	70
F.	CHANGEMENT DE COMPORTEMENT.....	71
1.	<i>Suite à la campagne de vaccination massive contre la COVID-19, estimez-vous être plus attentif aux EI des vaccins de manière générale ?</i>	71
2.	<i>Pensez-vous déclarer de manière plus systématique les EI des médicaments ?</i>	72
IV.	DISCUSSION	73
A.	DISCUSSION SUR LA METHODE.....	73
1.	<i>Limites de l'étude</i>	73
a.	Type d'étude.....	73
b.	Biais de sélection.....	73
c.	Biais de déclaration.....	73
d.	Population étudiée.....	74
e.	Représentativité des médecins interrogés.....	74
f.	Puissance de l'étude.....	75
2.	<i>Force de l'étude</i>	75
B.	DISCUSSION DES RESULTATS.....	76
1.	<i>Effets indésirables des vaccins contre la COVID-19</i>	76
a.	Recueil systématique des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19.....	76
b.	Effets indésirables fréquents et attendus du vaccin COVID-19.....	77
c.	Délais reliant l'EI au vaccin.....	78
2.	<i>Modalités de déclaration des EI</i>	79
a.	Habitudes de déclaration.....	79
b.	Moyen de déclaration d'un EI.....	80
c.	Type d'EI déclaré et son acteur.....	81
d.	Tendance à la déclaration d'un EI d'un vaccin plus qu'un autre ?.....	82
3.	<i>Obstacle à la déclaration</i>	82
a.	Freins potentiels à la déclaration.....	82
b.	Attitude face au doute sur l'imputabilité d'un EI au vaccin.....	84
c.	Temps estimé pour la procédure de déclaration.....	85
d.	Clarté du questionnaire.....	86
4.	<i>Changement de comportement</i>	87
V.	CONCLUSION	88
VI.	ANNEXES	90
VII.	BIBLIOGRAPHIE	98

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

TABLEAU 1: GUIDE DES FORMES DE COMIRNATY (34).....	37
TABLEAU 2 : EFFETS INDESIRABLES DEJA RECENSES DANS LE RCP POUR LE VACCIN ASTRAZENECA (MIS A JOUR EN FEVRIER 2022)	47
TABLEAU 3 : EFFETS INDESIRABLES DEJA RECENSES DANS LE RCP POUR LE VACCIN PFIZER-BIONTECH (MIS A JOUR EN FEVRIER 2022)	48
TABLEAU 4: EFFETS INDESIRABLES DEJA RECENSES DANS LE RCP POUR LE VACCIN MODERNA (MIS A JOUR EN AOUT 2022)	49
TABLEAU 5: EFFETS INDESIRABLES DEJA RECENSES DANS LE RCP POUR LE VACCIN JANSSEN (MIS A JOUR EN FEVRIER 2022)	50
TABLEAU 6: EFFETS INDESIRABLES DEJA RECENSES DANS LE RCP POUR LE VACCIN NOVAVAX (MIS A JOUR EN MAI 2022).....	50
TABLEAU 7 : EFFECTIF ET POURCENTAGE DES CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES	54
TABLEAU 8 : REPARTITION DU MODE D'EXERCICE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE.....	55
TABLEAU 9 : EFFECTIFS ET POURCENTAGE DES MEDECINS RECHERCHANT DE MANIERE SYSTEMATIQUE LES EI DES VACCINS COVID-19 EN FONCTION DE L'AGE.....	57
TABLEAU 10 : EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS AYANT DEJA DECLARER UN EI (HORS VACCIN COVID) EN FONCTION DE L'AGE	60
TABLEAU 11: EFFECTIFS DES MEDECINS AYANT DECLARE LES EI DES VACCINS COVID-19 EN FONCTION DE LEUR TENDANCE A DECLARER LES EI DE MANIERE GENERALE.	61
TABLEAU 12: TABLEAU DE CALCUL DU KHI 2 SUR LA DECLARATION DES EI DU VACCIN COVID-19 PAR LES MEDECINS GENERALISTES EN FONCTION DE LEUR AGE.....	62
TABLEAU 13: EFFECTIFS ET POURCENTAGE DES MEDECINS ESTIMANT LE TEMPS NECESSAIRE POUR DECLARER UN EI EN FONCTION DE L'AGE	69
TABLEAU 14 : TABLEAU DE CALCUL DU KHI 2 CONCERNANT L'ESTIMATION DE LA CLARTE DU QUESTIONNAIRE ET L'AGE DES MEDECINS	70
TABLEAU 15 : TABLEAU DE CALCUL DU KHI 2 CONCERNANT LE CHANGEMENT D'ATTENTION FACE AUX EI DES VACCINS ET L'AGE DES MEDECINS	71
TABLEAU 16 : TABLEAU DE CALCUL DU KHI 2 CONCERNANT L'INFLUENCE DE LA CAMPAGNE VACCINALE COVID-19 SUR LA DECLARATION DES EI ET L'AGE DES MEDECINS.....	72

Figures

FIGURE 1 : CLASSIFICATION DES CORONAVIRUS	21
FIGURE 2 : VIRUS SARS-CoV-2.....	25
FIGURE 3 : L'IMMUNITE INNEE	30
FIGURE 4 : LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE	44
FIGURE 5 : EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS EN FONCTION DE LEUR TYPE DE PRATIQUE POUR LA VACCINATION COVID-19.....	55
FIGURE 6: EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS S'INTERESSANT AUX EI DES VACCINS DE MANIERE SYSTEMATIQUE	56
FIGURE 7 : PATHOLOGIE/SYMPTOMES ATTENDUS DES VACCINS CONTRE LA COVID-19 SELON LE PANEL	58
FIGURE 8: EFFECTIF DES MEDECINS ESTIMANT LE DELAI D'APPARITION D'UN EI IMPUTABLE AU VACCIN.....	59
FIGURE 9 : EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS AYANT DEJA DECLARE UN EI (HORS VACCIN COVID).....	59
FIGURE 10: EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS AYANT DEJA DECLARE UN EI LIE AU VACCIN COVID-19	61
FIGURE 11: EFFECTIF DES MEDECINS UTILISANT CES DIFFERENTS MOYENS POUR DECLARER UN EI.....	63
FIGURE 12: CAUSES INCITANT A DECLARER LES EI DES VACCINS CONTRE LA COVID-19	64
FIGURE 13: ATTITUDE DES MEDECINS FACE A UN EI AYANT ENTRAINE UNE HOSPITALISATION	65
FIGURE 14: EFFECTIF DES MEDECINS AYANT TENDANCE A UNE DECLARATION PLUS MARQUEE DES EI EN FONCTION DES VACCINS.....	66
FIGURE 15: FREINS A LA DECLARATION D'EI DES VACCINS COVID-19.....	67
FIGURE 16: EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS SUR L'ATTITUDE ADOPTEE FACE A UN DOUTE SUR L'IMPUTABILITE DU VACCIN DANS UN EI	68
FIGURE 17 : TEMPS ESTIME PAR LES MEDECINS POUR DECLARER UN EI.....	68
FIGURE 18 : EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS ESTIMANT LE QUESTIONNAIRE CLAIR AFIN DE DECLARER LES EI.....	70
FIGURE 19 : EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS EN FONCTION DE LEUR CHANGEMENT D'ATTENTION FACE AUX EI DES VACCINS	71
FIGURE 20: EFFECTIF ET POURCENTAGE DES MEDECINS EN FONCTION DE L'INFLUENCE DE LA CAMPAGNE VACCINALE COVID-19 SUR LA DECLARATION DES EI DES MEDICAMENTS	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellules présentatrices d'antigène

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DGS : Direction Générale de la Santé

DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées dépendantes

EMA : Agence européenne des médicaments

EI : Effets Indésirables

HAS : Haute autorité de santé

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

OMS : organisation mondiale de la santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ROR : Rougeole Oreillons Rubéole

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

I. Introduction

L'épidémie de SARS-CoV-2, débutée fin 2019, a touché la population de manière mondiale, bouleversant le monde médical. Chaque pays a dû réagir, en fonction des moyens disponibles, afin de gérer cette crise sanitaire inédite.

Rapidement, une concertation internationale se met en place sous la direction de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et de nombreux laboratoires débutent leurs recherches sur ce virus, sur la confection de médicaments antiviraux mais également de vaccins. Moins d'un an après le début de l'épidémie sur le territoire français, le premier vaccin du groupe Pfizer/BioNtech arrive sur le marché, employant une technologie novatrice « à ARN messenger ». Il est suivi progressivement par d'autres laboratoires. La campagne vaccinale débute dès janvier 2021 et s'accélère progressivement. Le 7 février 2021, seul 3% de la population est primo vacciné ; le 4 avril 2021 le taux passe à 14,3% puis à 42,4% le 6 juin 2021. Un an après le début de la campagne vaccinal, 79,4 % de la population a reçu une première dose, dont 77,5% qui dispose d'un schéma vaccinal complet à 2 doses (1).

Cette rapidité suscite de la méfiance de la part de la population, et dans une moindre mesure du corps médical. Le rôle de la pharmacovigilance prend tout son sens et a pour enjeu la sécurité de ces nouveaux vaccins avec comme acteur principal les médecins, notamment généralistes, souvent au 1^{er} plan des situations.

La première partie de ce travail d'enquête fournit le contexte au moyen de quelques données historiques sur l'origine du virus SARS-CoV-2, de la vaccination et du système de pharmacovigilance. Le principe de vaccination est rappelé ainsi que la physiopathologie du virus SARS-CoV-2 afin d'exposer les différents types de vaccins contre la COVID-19 disponibles avec leurs fonctionnements et modalités d'utilisation. La suite du travail s'articule autour de l'étude sur la déclaration des effets indésirables non attendus concernant les vaccins

contre la COVID-19 par les médecins généralistes en Alsace. La méthode et les résultats accompagnés de leurs analyses sont décrits, s'en suit une discussion puis une conclusion.

A. Histoire des coronavirus

Les coronavirus appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, et sont composés de 2 sous familles : *orthocoronavirinae* et *Torovirinae*. Les *Orthocoronavirinae* sont divisés en 4 genres : alpha (α -CoV), bêta (β -CoV), gamma (γ -CoV) et delta (δ -CoV) coronavirus. Les β -CoV sont divisés en 4 sous genres. Les espèces SARS-CoV et SARS-CoV-2 appartiennent au sous genre *Sarbecovirus*, tandis que l'espèce MERS-CoV appartient au sous genre *Merbecovirus* (2).

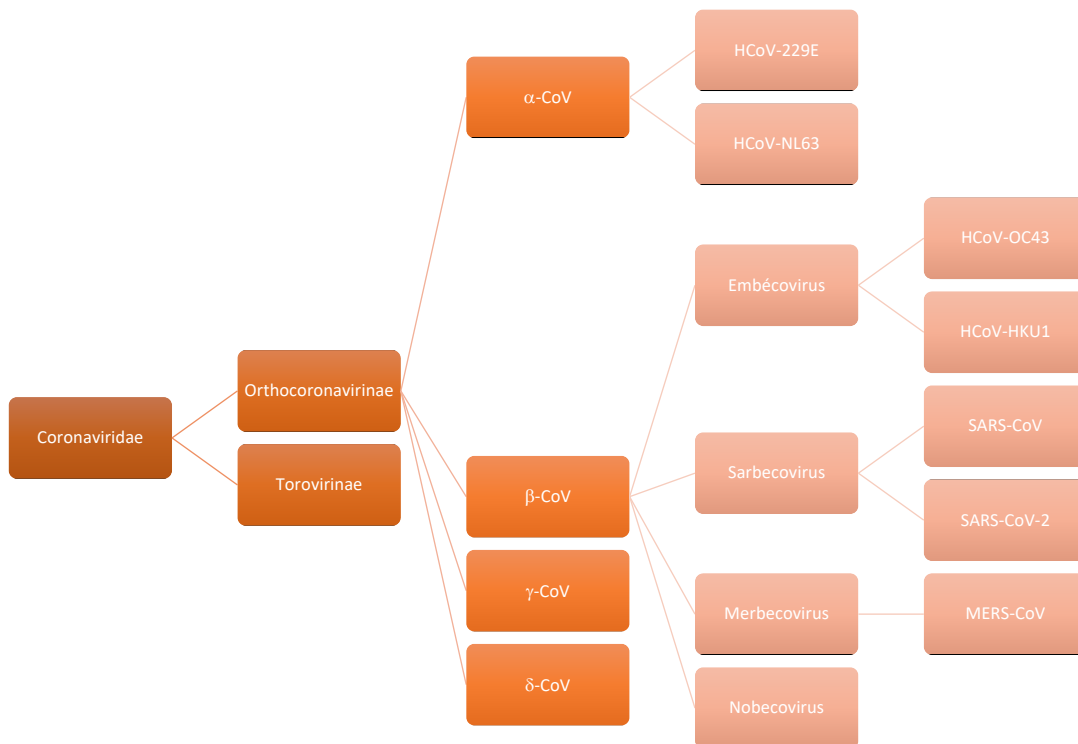


Figure 1 : classification des coronavirus

Les premiers cas de coronavirus infectant l'homme ont été découverts dans les années 1960 avec identification de deux souches HCoV-229E et HCoV-OC43 (*Human CoronaVirus*) appartenant respectivement aux genres *alphacoronavirus* et *bêtacoronavirus*. Le réservoir

naturel de HCoV-229E serait la chauve-souris dont les camélidés seraient les hôtes intermédiaires, tandis que HCoV-OC43 proviendrait des rongeurs avec les bovins comme intermédiaires. Pour rappel, un hôte intermédiaire héberge le pathogène pour une courte période de transition durant laquelle il se modifie/se développe et acquière la capacité d'infecter d'autres êtres vivants.

Ces deux souches, jugées inoffensives, ne donnaient qu'une simple rhinite.

Cependant, durant l'hiver 2002, une première épidémie mortelle à coronavirus émerge chez l'Homme et se répand à travers le monde, particulièrement en Asie. Cette nouvelle souche, responsable d'un Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère, nommée SARS-COV, a été identifiée pour la première fois chez la chauve-souris, dont elle est un réservoir naturel. Le virus s'est répandu à d'autres animaux comme la civette et le chien viverrin, considérés comme des hôtes intermédiaires. Il se serait transmis à l'homme via ces hôtes, lors de marchés en plein air de Chine (2)(3). L'épidémie aurait débuté dans la ville de Foshan, causant plus de 300 cas en quelques mois. Par les voyages, la maladie se répand à d'autres pays comme le Vietnam ou le Canada. L'OMS intervient en mars 2003, et instaure des mesures permettant de stopper l'épidémie à partir de juillet 2003. Au total, la maladie aurait infecté 8096 personnes et causé 774 décès au sein de 27 pays. La mortalité des patients infectés était proche de 10% (2).

En 2003, deux autres coronavirus humains sont identifiés : HCoV-NL63 (*alphacoronavirus*) et HCoV-HKU1 (*bêtacoronavirus*), ne causant eux, qu'une atteinte légère des voies respiratoires hautes, telle qu'une rhinite. Le réservoir naturel de HCoV-NL63 serait les chauve-souris, alors que ce serait les rongeurs pour HCoV-HKU1. Aucun hôte intermédiaire n'a été identifié.

Une nouvelle épidémie apparaît en 2012, avec émergence du sixième coronavirus humain appelé MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), identifié pour la première fois dans un hôpital de Djeddah, en Arabie Saoudite. Après reprise de certains dossiers, les premiers cas auraient été identifiés en Jordanie, au sein de l'hôpital public de Zarqa, 2 mois auparavant. La transmission est alors principalement nosocomiale et provoque en 2015 une épidémie en Corée du Sud importé du Moyen Orient par transmission inter puis intra hospitalière. Au total, 2494 cas ont été rapportés, dont 858 décès au sein de 27 pays, avec une mortalité estimée à 35%. L'atteinte principale était pulmonaire avec toux et dyspnée, mais des symptômes digestifs à type de diarrhée ont également été relevés. L'infection pouvait également être asymptomatique chez certains individus. Son origine est débattue, quelques études suggèrent l'implication du dromadaire en tant qu'hôte réservoir du MERS-CoV ainsi que source de transmission à l'homme, sans en connaître les modalités exactes (2)(4).

Finalement, fin d'année 2019, une nouvelle souche émerge en Chine : le SARS-CoV-2. Elle est dotée d'une forte contagiosité interhumaine et se propage rapidement de manière mondiale. La France est touchée par cette épidémie dès fin janvier 2020.

Ce virus ne présente que 79,6% de similitude génomique avec le SARS-CoV. En revanche, il est identique à 96,2% au génome du Bat-CoV RaTG13, détecté chez *Rhinolophus affinis* (espèce de chauve-souris) de la province de Yunnan, à plus de 1500 km de Wuhan (3). D'autres études remettent en question cette similarité, estimée seulement à 83% lorsque les substitués synonymes (plus stables) sont analysés (5). L'origine de l'épidémie reste débattue : Le marché de Huanan situé à Wuhan est-il l'épicentre de cette épidémie ? Existe-il un hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'humain ? Plusieurs études convergent vers l'implication du pangolin javanais comme hôte intermédiaire, en raison de similitudes métagénomique entre le SARS-Cov-2 et le coronavirus pangolin (pangolin-CoV). C'est lors de

ce passage entre la chauve-souris et le pangolin que des évènements de recombinaisons ont permis de faire émerger une nouvelle souche de virus transmissible à l'Homme (6). Cependant, il convient de préciser que les pangolins à partir desquels ces coronavirus ont été obtenus ont été sauvés d'opérations de contrebande illégales et que les efforts d'identification des coronavirus à partir de pangolins sauvages ont été infructueux (5). De plus, aucune des 3 premières personnes infectées par le virus n'avaient fréquenté le marché de Huanan.

Il est possible qu'il y ait eu un événement de recombinaison ancestrale entre les lignées menant au pangolin-CoV et au SARS-CoV-2 ayant eu lieu chez les chauves-souris ou chez un autre hôte intermédiaire. Du moins, la présence de plusieurs modèles phylogénétiques différents indique que la co-infection et la recombinaison génétique de coronavirus provenant de mammifères éloignés se sont produites dans l'histoire évolutive récente du SARS-CoV-2 (5).

Actuellement, l'épidémie est toujours en cours. En date du 1^{er} novembre 2022, le nombre de décès recensé suite à une infection par le SARS-CoV-2 est de 157 063 pour la France, et plus d'un million pour les États-Unis (7).

B. Caractéristiques du virus SARS-CoV-2

1. Structure et pathogénie

Le virus est de forme ellipsoïdale, avec un aspect caractéristique en couronne, donné par les protéines « spikes » (= protéines S). Sa structure est également composée de protéines M et E avec au sein du cytoplasme les protéines N liées au matériel ARN. La comparaison du génome montre que le SARS-CoV-2 n'a que 79,6% de ressemblance avec le SARS-CoV et 40% avec le MERS-CoV. Il présente par ailleurs des similitudes avec le virus du VIH (2).

Le SARS-CoV-2 pénètre au niveau des voies respiratoires et se lie aux cellules hôtes par un processus d'endocytose par le biais des protéines S, au nombre de 15 à 30, qui possèdent

une forte affinité pour le récepteur ACE2. Ces derniers sont présents sur les membranes cellulaires de nombreux organes, notamment les poumons, les artères, les reins, le cœur et les intestins. Les protéines S sont des protéines transmembranaires composées de 3 parties : une région ectodomaine, une région transmembranaire et un domaine intracellulaire. La région de l'ectodomaine est elle-même composée de deux sous unités S1 et S2, qui permettent respectivement une liaison aux récepteurs cellulaires, et une facilitation du processus de fusion et d'entrée. Une fois dans la cellule, le virus libère son matériel génétique ARN, utilise les ressources de la cellule pour reproduire son ARN, le traduire, puis part infecter d'autres cellules. (2)(6).

La protéine M joue principalement un rôle d'homéostasie interne. Elle régule la réplication virale, son assemblage, et contribue également à la pathogénicité en détournant la réponse inflammatoire de la cellule hôte. La protéine E a également un rôle pathogène en participant à l'assemblage et la libération des particules virales depuis la cellule hôte, et en favorisant l'apoptose. Enfin, la protéine N permet la réplication et la transcription de l'ARN viral, la formation de protéines, et est impliquée dans l'interaction hôte-virus (6).

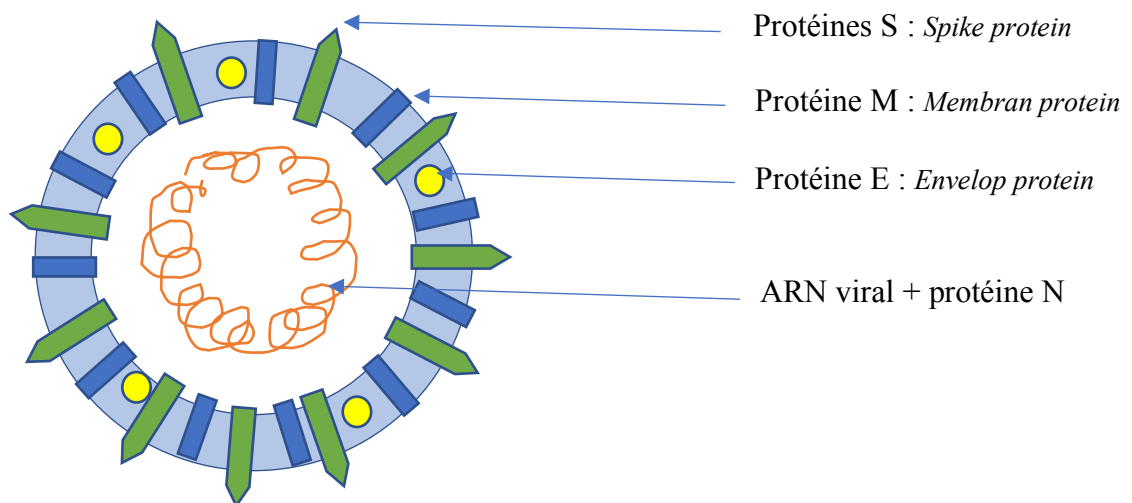


Figure 2 : virus SARS-CoV-2

Les différents vaccins développés ultérieurement vont s'inspirer du fonctionnement du virus, de son architecture et notamment de la protéine S, afin de conférer une immunité durable dans le temps.

2. Mode de transmission

De nombreuses études se sont intéressées au mode de transmission du virus SARS-CoV-2. Certaines suggèrent une transmission « air » possible, notamment dans les environnements clos mal ventilés, d'autres soutiennent la voie « gouttelette ». Rappelons que les gouttelettes sont classiquement considérées comme des particules de plus de 5 μm qui tombent au sol à environ 1,5 mètre et les aérosols comme des particules de moins de 5 μm qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant des périodes prolongées (8). La dynamique de transmission semble plus complexe avec, dans certaines circonstances, de grosses gouttelettes pouvant parcourir plus de 1,5 mètre et contaminer des surfaces éloignées. Une étude s'intéressant à l'air autour des patients covid positif hospitalisés, a mis en évidence un environnement aérien contaminé, mais rarement par des virus viables. La dichotomie « air » et « gouttelette » paraît trop simpliste et non applicable dans cette situation. La proximité reste un déterminant clé de la transmission (9).

Concernant la transmission féco-orale, elle a été théorisée au début de l'épidémie en raison d'une concentration élevée de récepteurs ACE2 dans l'intestin grêle. Aucune preuve ne soutient actuellement la transmission féco-orale chez l'homme, et l'inoculation intragastrique du SRAS-CoV-2 chez les macaques n'a pas entraîné d'infection. Bien que l'ARN viral soit couramment détecté dans les selles, le virus vivant n'a été que rarement isolé (8).

C. La vaccination et son histoire

Les premiers principes de la vaccination remonteraient au VII^{ème} siècle, où des bouddhistes indiens buvaient du venin de serpent afin de s'immuniser contre cette toxine (10). Les premières preuves de prémisse de vaccination débutent avec la variole. Dès le 17^{ème} siècle, il est tenté de déclencher des formes légères de variole en introduisant dans le corps d'une personne, par scarification, le pus des pustules des malades, afin de leur conférer une protection à vie (11). Ce concept appelé « variolisation » est décrit pour la première fois en 1693 par le Dr Zhang Lu en Chine (12). Les 1^{ères} traces de variolisation remonteraient même au X^{ème} siècle en Chine, mais les origines précises sont inconnues (10).

A la fin du 18^{ème} siècle, le médecin anglais, Edward Jenner, développe le terme de « vaccination » qui remplace la « variolisation ». Il remarque que les fermiers ayant contractés la maladie des vaches (la vaccine) restaient indemnes de la variole lorsque survenaient les épidémies. Il effectue alors une expérience en 1796 sur l'enfant James Phipps : il prélève le pus du virus « vaccine » des pustules présentes sur les mains des malades, incise la peau de l'enfant et met les fluides en contact. Il s'efforce 1 mois après, puis à distance, de contaminer l'enfant par la variole, mais ce dernier ne développe pas la maladie (11)(12).

Il s'en suit une grande campagne de vaccination antivariolique, avec éradication mondiale du virus reconnu par l'OMS en 1980 (12).

Dans la seconde moitié du 19^{ème} siècle, c'est au tour de Louis Pasteur, qui crée le premier vaccin vivant atténué contre le germe *Pasteurella multocida*, aussi appelé le « choléra des poules ». A noter qu'il n'y a aucun lien avec le choléra humain, où le germe *Vibrio Cholerae* est en cause.

En 1881, il énonce pour la première fois le principe de la vaccination comme étant : « des germes affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle » (11).

Par la suite, Pasteur s'intéresse à la rage. En 1885, il crée le premier vaccin humain à virus atténué en utilisant des cerveaux d'animaux morts de la rage (11). Il l'injecte pour la première fois en juillet 1885 à l'enfant Joseph Meister mordu par un chien (13).

Il est constaté par après que le virus utilisé était détruit, créant la voie des vaccins à base de microbes « tués ».

Ses découvertes scientifiques font du bruit et d'autres scientifiques empruntent sa voie, nommés « les pasteuriers ». De multiples découvertes se succèdent : la compréhension de la diphtérie et du tétanos, de l'immunité et la découverte des anticorps.

Dans les années 1920, les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la typhoïde et la tuberculose sont mis au point.

De nouvelles méthodes de culture virale en milieu synthétique apparaissent et permettent la création de nombreux vaccins, en premier lieu celui contre la fièvre jaune dans les années 1930. L'américain Jonas Salk met au point le 1^{er} vaccin contre la grippe, puis 20 ans plus tard, le 1^{er} vaccin injectable contre la poliomyélite. C'est également dans les années 1950-60, que naissent les vaccins combinés type DTP et ROR (11).

La science progresse encore, et le vaccin contre l'hépatite B voit le jour au début des années 1980, grâce aux biotechnologies s'appuyant sur l'ADN recombinant. Pour rappel, l'ADN recombinant résulte de segments d'ADN coupés/modifiés/rejoins puis, dans le cas de l'hépatite B, insérés dans une cellule de levure (14). Des travaux sur les capsules des bactéries

conduisent à la mise au point des vaccins contre les pneumocoques, les méningocoques A et C, et l'Haemophilus influenza de type B.

En 2006, un vaccin contre les infections à papillomavirus humain est créé (11).

En parallèle, dans les années 1990, d'autres voies sont explorées et les scientifiques s'intéressent à l'ARN, notamment le Dr Katalin Karikó, chercheuse à l'Université de Pennsylvanie aux États-Unis (15). En 1995, l'équipe du Dr Ross démontre que la stabilité de l'ARNm peut être améliorée par optimisation et purification (16). Depuis lors, ces découvertes servent à entreprendre des travaux sur l'élaboration des vaccins dit « à acide nucléique » utilisant l'ARNm (16).

Avant l'épidémie de SARS-CoV-2, de nombreux travaux impliquant des vaccins à ARNm étaient en cours, notamment pour les virus Zika, Chikungunya, et Influenza (17).

Également, des études s'intéressent au développement de vaccins à visée prophylactique et curative pour le cancer (16).

La vaccination est aujourd'hui le meilleur moyen de prévention contre les épidémies mondiales, prouvé chaque année par la vaccination anti grippale en France, et relayée au premier plan depuis l'épidémie mondiale de SARS-CoV-2.

D. Principe de la vaccination

1. Le système immunitaire

Le système immunitaire est réparti schématiquement en 2 compartiments : l'immunité innée et adaptative.

L'immunité innée est dite non spécifique, immédiate et représente la deuxième barrière face à un agent pathogène, après franchissement de la première barrière anatomique. Elle est

composée de cellules cytotoxiques, appelées cellules NK (*natural killer*), ainsi que des cellules phagocytaires qui sont les polynucléaires, les cellules dendritiques, les macrophages et les monocytes (18). Une fois en contact avec l'agent pathogène, ces cellules libèrent des médiateurs inflammatoires (histamine, cytokine, etc) fonctionnant comme des signaux d'alerte pour l'ensemble du système immunitaire. La perméabilité capillaire augmente et les cellules douées d'un pouvoir phagocytaire peuvent passer du milieu sanguin vers les tissus. Ce phénomène est appelé la diapédèse (19).

Les cellules NK ont la capacité de détruire directement certaines cellules infectées ou tumorales. Les cellules phagocytaires, grâce à des récepteurs comme les *recepteurs toll like* (TLR) ou à des molécules membranaires, neutralisent le micro-organisme étranger en l'internalisant. Une particularité pour les cellules présentatrices d'antigène (CPA) (cellules dendritiques en majorité) qui, après avoir phagocyté le micro-organisme, génèrent des peptides antigéniques à leur surface et le présenteront aux lymphocytes (18).

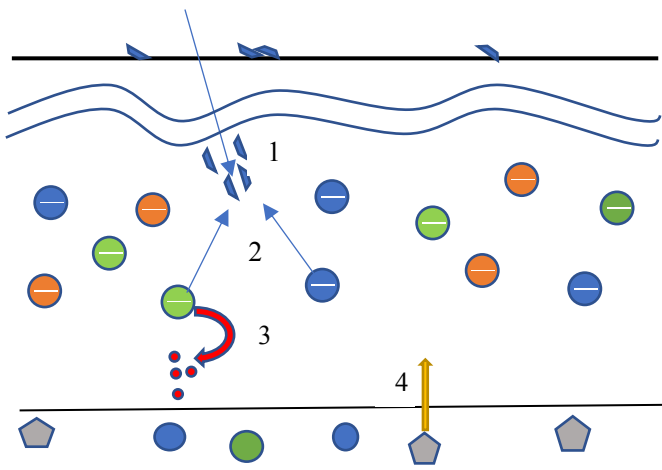


Figure 3 : l'immunité innée

1 : Pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme ; 2 : Les cellules entrent en contact avec l'agent pathogène ; 3 : Transmission des signaux l'alertes ; 4 : diapédèse

L'immunité adaptative, spécifique, entre en jeu par le biais des CPA et enclenche 2 types de réponses : une immunité à médiation cellulaire par les LT, ainsi qu'une immunité à

médiation humorale par les LB. Les CPA migrent vers les ganglions lymphatiques, où résident les LTCD4 et LTCD8 dormants naïfs, et activent les LT spécifiques. Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène uniquement sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II exprimées à la surface de CPA. Le LTCD4 activé se multiplie en un grand nombre de clones, dont certains deviennent des LTCD4 mémoires, d'autres sécrètent des médiateurs chimiques (interleukine), stimulant les LTCD8. Ces derniers se multiplient à leur tour, dont une partie deviennent des LTCD8 mémoires, d'autre des LTCD8 cytotoxiques, et sont voués à détruire les cellules infectées en patrouillant dans l'organisme (18)(20).

Les LB sont activés par le même biais, ou directement par liaison de l'antigène à l'immunoglobuline exprimée à la surface des LB, puis se multiplient. Ils sont en parallèle activés par les LTCD4. Certains deviennent des LB mémoires, d'autres se transforment en plasmocytes. Ces plasmocytes produisent des anticorps circulants de type immunoglobuline, sécrétés en grande quantité dans les organes (20). Dès que l'antigène agresseur est détecté, ces anticorps exercent leurs effets anti-infectieux de trois manières possibles : par pouvoir neutralisant direct ; par activation de la voie classique du complément (libération d'anaphylotoxines, opsonisation et lyse membranaire du pathogène) ; par l'intermédiaire de leur partie constante qui va se fixer sur des récepteurs exprimés par différentes cellules, facilitant la phagocytose (18).

D'autre LB deviennent aussi des CPA, afin de les présenter à des LT spécifiques et intensifier la réponse immunitaire (21).

2. Les différents vaccins et leurs effets sur le système immunitaire

Le principe d'un vaccin est d'induire une protection contre un agent pathogène en mimant son interaction naturelle avec le système immunitaire. Une mémoire immunitaire est acquise grâce au procédé de vaccination, via la sollicitation des 2 compartiments : l'immunité innée et l'immunité adaptative (10).

Rappelons brièvement les différents types de vaccins développés contre la COVID-19 ainsi que leurs fonctionnements.

a. Vaccin à vecteur viral

Cette technologie de vaccin utilise comme vecteur un virus quelconque inactivé et modifié dans lesquels sont injecté l'ADN de la protéine du pathogène. Le virus pénètre au sein des cellules hôtes, utilise son noyau pour transcrire l'ADN en ARNm. L'ARNm sort du noyau et utilise le ribosome de la cellule pour fabriquer la protéine cible du pathogène. Cette dernière sera exprimée à la surface des cellules et sera reconnue comme étrangère par les cellules immunitaires tels que les CPA ou les LT (22).

C'est le cas du vaccin VAXZEVRIA des laboratoires Oxford/AstraZeneca.

b. Vaccin à protéines recombinantes

Ces vaccins consistent en l'administration de protéines de surface du pathogène, afin qu'elles soient reconnues directement par les cellules de l'immunité.

Pour ce faire, un morceau d'ADN d'intérêt codant pour la protéine est isolé, puis transporté, via un plasmide ou un virus, dans une cellule hôte qui sera utilisée pour fabriquer la protéine d'intérêt en grande quantité. Ces protéines sont ensuite récupérées (23)(24).

C'est le cas du vaccin VIDPREVTYN des laboratoires Sanofi-Pasteur et GSK.

Autres exemples :

- le vaccin de l'hépatite B utilise comme cellule hôte *Saccharomyces cerevisiae*

- l'insuline est fabriquée par le biais d'*Escherichia coli*
- l'érythropoïétine utilise les cellules ovariennes d'hamster chinois

c. Vaccin à ARNm

L'ARNm est l'étape intermédiaire entre la traduction de l'ADN codant pour les protéines et la production de protéines par les ribosomes dans le cytoplasme. Deux principaux types d'ARN sont étudiés en tant que vaccins : l'ARNm non répliatif et l'ARN auto-amplifié d'origine virale (25).

Les vaccins conventionnels à base d'ARNm codent pour l'antigène d'intérêt et contiennent des régions non traduites, tandis que les ARN auto-amplifiés codent non seulement l'antigène mais également la machinerie de répliation virale qui permet l'amplification intracellulaire de l'ARN et l'expression abondante des protéines (25).

L'ARNm *in vitro* est produit à partir d'une matrice d'ADN linéaire à l'aide d'un ARN polymérase. L'ARNm est modifié pour ressembler à des molécules d'ARNm matures entièrement traitées telles qu'elles se produisent naturellement dans le cytoplasme des cellules. Une fois que l'ARNm a transité vers le cytosol, la machinerie de traduction cellulaire produit une protéine qui subit des modifications post-traductionnelles, ce qui donne une protéine correctement repliée et entièrement fonctionnelle. Cette protéine mime l'antigène pathogène et déclenche une réponse immunitaire, humorale et cellulaire (16)(25).

Pour simplifier : le vaccin à ARNm recèle le plan de fabrication d'une protéine d'un pathogène. Une fois l'ARNm administré, ce dernier intègre nos cellules, utilise leur ribosome afin de transcrire l'ARNm en protéine cible. Cette protéine est exprimée à la surface des cellules pour être ensuite présentée au système immunitaire. La spécificité du vaccin à ARNm est que ce sont nos propres cellules qui fabriquent la protéine du pathogène (26). A noter qu'il n'est pas possible pour ces vaccins de s'intégrer au sein du génome de l'hôte.

Des résultats publiés ont montré que la vaccination avec des vaccins à ARNm auto-amplifiés permettent une réponse équivalente aux précédents pour une dose d'ARN beaucoup plus faible (16).

Cette technologie est employée par le vaccin COMIRNATY.

Pour conclure sur la vaccination, l'efficacité de la protection induite par les vaccins est liée à la « mémoire immunitaire » qui prédit la précocité de la réponse immune en cas d'invasion de l'agent infectieux. Les rappels vaccinaux entretiennent et intensifient cette mémoire immunitaire pour permettre une réponse rapide et efficace en cas d'agression par l'agent pathogène. Un certain délai doit être respecté entre les différents rappels afin d'optimiser au mieux la réponse immunitaire, et est à adapter aux âges extrêmes de la vie (27).

A noter également qu'il n'est pas toujours possible de vérifier l'efficacité de la vaccination au niveau biologique. Certains vaccins déterminent la production d'anticorps spécifiques identifiables et mesurables (ex. : anticorps antitétaniques, anticorps anti-HBs) ; d'autres induisent des réponses immunitaires moins aisément mesurables (réactions cellulaires) ou dont la relation avec le niveau de protection est beaucoup plus incertaine (ex : anticorps contre la grippe, COVID-19) (27).

E. Les vaccins contre la COVID-19

1. COMIRNATY, BioNTech-Pfizer

a. Fonctionnement

Le vaccin COMIRNATY est un vaccin dit « à ARN » : il contient de l'ARN messager codant la protéine de surface du SARS-CoV-2 (Spike), encapsulé dans des nanoparticules

lipidiques, associé à du sucre, du potassium, du sodium. Il ne contient ni adjuvant, ni métaux lourds, ni aluminium.

Lors de l'injection dans le deltoïde, l'ARN vaccinal pénètre dans les cellules du muscle et est traduit dans leurs cytoplasmes en protéine Spike. Cette protéine « étrangère » est ensuite exprimée à la surface des cellules et reconnue par les cellules présentatrices d'antigènes. Comme expliqué précédemment, la cascade immunitaire s'enchaîne et la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes B est déclenchée, associée à une réponse lymphocytaire T cytotoxique (permettant de détruire les cellules infectées par le SARS-CoV-2), puis la génération de lymphocytes T mémoires (28).

b. Utilisation

Le schéma vaccinal comporte 2 doses de 0,3mL, à administrer à intervalle de 3 à 4 semaines, pouvant être étendu à 6 semaines. Une 3^{ème} dose pourra être administrée chez les personnes sévèrement immunodéprimées. Chaque dose contient 30 µg d'ARN.

Il est conservé dans des congélateurs entre -90 et -60 °C, pendant 6 mois maximum. Il peut être utilisé pendant 5 jours après décongélation, s'il est conservé entre 2 et 8°C. Après utilisation, le vaccin doit être consommé dans les 6 heures.

COMIRNATY nécessite d'être reconstitué avec 1,8 mL de sérum physiologique. Le flacon contient normalement 5 doses, une 6^{ème} voire une 7^{ème} dose sont parfois possible à extraire. Depuis le 15 avril 2022, le vaccin est disponible sous forme déjà diluée (29).

Il a été le premier à avoir obtenu l'AMM le 21 décembre 2020 et à être commercialisé en France. Cette mise à disposition a permis de débiter la vaccination au sein de la population le 27 décembre 2020 (30). Ce jour même, Mauricette, une femme âgée de 78 ans résidante en

USLD en Seine saint Denis, a été la première française a bénéficié du vaccin COMIRNATY (31).

Dès le 1^{er} septembre 2021, une campagne de rappel vaccinal a été lancée, touchant initialement les personnes âgées de plus de 65 ans et/ou avec facteur de risque, puis s'est étendue progressivement à toutes les personnes majeures, puis aux enfants de plus de 12ans. Le délai initial de 6 mois entre la dernière dose et le rappel a rapidement été raccourci à 5 puis 4 puis 3 mois devant la rapidité d'expansion du virus et de la virulence du variant Delta. Le dosage utilisé pour le rappel est le même que celui pour la 1^{ère} et la 2^{ème} dose.

A partir du 14 mars 2022, suite à l'avis du conseil d'Orientation de la stratégie vaccinale, une deuxième dose de rappel est préconisée pour les personnes résidant en EHPAD, en USLD, ainsi que les personnes âgées de plus de 80 ans, puis élargit par la suite aux plus de 60 ans (32).

c. Particularité du vaccin pédiatrique

A partir du 25 novembre 2021, la HAS recommande la vaccination des plus jeunes, âgés de 5 à 11 ans, atteints de pathologies à risque. L'indication a été étendue à l'ensemble de la tranche d'âge à compter du 22 décembre 2021 (33). Pour cela, le laboratoire a développé un vaccin spécial pédiatrique, 3 fois moins dosé que celui des 12 ans et plus.

Le schéma vaccinal est identique aux 12 ans et plus, avec 2 doses séparées de 3 semaines minimum. Une 3^{ème} dose peut être administrée chez les enfants sévèrement immunodéprimés minimum 4 semaines après la dernière dose.

Chaque flacon contient 10 doses de 0,2mL (=10µg d'ARN) chacune.

Afin de limiter au maximum les injections dans cette tranche d'âge, la réalisation de TROD avant la 1^{ère} injection est recommandée si l'enfant a déjà été testé positif il y a plus de 2 mois (33).

Forme	À diluer pour les 12 ans et plus	Produit prêt à l'emploi pour les 12 ans et plus	À diluer pour les 9 à 11 ans
Flacon	Flacon Multidosé	Flacon Multidosé	Flacon Multidosé
Couleur du couvercle	Violet 	Oris 	Orange 
Résumé des Caractéristiques du Produit	Résumé des Caractéristiques du Produit	Résumé des Caractéristiques du Produit	Résumé des Caractéristiques du Produit
Dosage	30 µg	30 µg	10 µg
Volume d'injection par dose	0,3 mL	0,3 mL	0,2 mL
Dilution	Dilution requise	DILUTION NON REQUISE	Dilution requise
Volume de diluant à ajouter par flacon*	1,8 mL	DILUTION NON REQUISE	1,3 mL
Doses par flacon	6 doses par flacon (après dilution)	6 doses par flacon	10 doses par flacon (après dilution)
Taille du flacon	2 mL	2 mL	2 mL
Volume initial de remplissage du flacon	3,45 mL	3,25 mL	1,3 mL
Conditions de stockage			
Congélateur ultra basse température (-80 °C à -60 °C)	12 mois (durée de conservation)	12 mois (durée de conservation)	12 mois (durée de conservation)
Durée de conservation au congélateur (-25°C à -15°C)	2 semaines	NE PAS CONSERVER	NE PAS CONSERVER
Durée de conservation au réfrigérateur (2°C à 8°C)	1 mois	10 semaines	10 semaines
Durée de conservation à température ambiante (9°C à 30°C)	2 heures avant dilution (incluant le temps de décongélation)	12 heures avant la première ponction (incluant le temps de décongélation)	12 heures avant dilution (incluant le temps de décongélation)
Après la première ponction (2°C à 30°C)	Éliminer après 8 heures	Éliminer après 12 heures	Éliminer après 12 heures

Tableau 1: Guide des formes de COMIRNATY (34)

2. SPIKEVAX, Moderna

a. Fonctionnement

Son fonctionnement est identique au vaccin COMIRNATY, et utilise également de l'ARN messager. Sa composition comprend des lipides, du sucre, du sodium, un anti inflammatoire (trométamol) et de l'acide acétique.

b. Utilisation

Le schéma vaccinal comporte 2 doses de 0,5 mL, à administrer à intervalle de 3 à 4 semaines, pouvant être étendu à 6 semaines. Une 3^{ème} dose pourra être administrée chez les personnes sévèrement immunodéprimées. Chaque dose contient 100 µg d'ARN (3x plus que le COMIRNATY).

Contrairement à COMINARTY, le vaccin de Moderna ne nécessite pas d'être dilué ni secoué : une fois décongelé, il est prêt à être utilisé.

Ses conditions de conservation sont moins contraignantes : il peut être stocké 7 mois dans un congélateur classique (entre -25 et -15 °C). De plus, il peut être utilisé pendant 30 jours après décongélation s'il est conservé entre 2° et 8 °C. Il peut être conservé 24 heures entre 8° et 25°C. Le flacon, une fois percé, peut être conservé au maximum 19 heures entre 2°C et 25°C à compter de l'heure de soutirage de la première dose (35).

SPIKEVAX a obtenu l'AMM en France le 6 janvier 2021, pour toute personne âgée de 18 ans et plus. Il obtient fin octobre une extension de son AMM pour être utilisé en dose de rappel. La HAS recommande de réaliser ce dernier à demi-dose (=50 µg) selon les mêmes conditions que précédemment citées.

Devant un risque aggravé de myocardite dans les tranches d'âge 18-29ans (5x plus comparé au COMIRNATY), il est recommandé par la HAS, depuis le 8 novembre 2021, de restreindre ce vaccin aux populations âgées de plus de 30 ans, que ce soit en primo vaccination ou pour les rappels (36)(37).

3. VAXZEVRIA, Oxford/AstraZeneca

a. Fonctionnement

VAXZEVRIA fonctionne sur un autre principe que les 2 précédents : c'est un vaccin vivant inactivé, à protéine recombinante. Il utilise comme vecteur l'Adénovirus de Chimpanzé. L'ADN de ce virus est modifié afin qu'il ne puisse pas se répliquer et être pathogène pour l'humain. Une séquence est également ajoutée afin qu'il puisse coder pour la glycoprotéine spike du SARS-CoV-2. Une fois injecté au niveau des cellules musculaires du muscle deltoïde, le virus relargue son ADN au sein des cellules infectées, ces dernières expriment alors à leurs surfaces la protéine S qui servira à la fabrication des anticorps selon la cascade immunitaire détaillée ci-dessus (38).

Sa composition comprend $2,5 \times 10^8$ particules virales d'adénovirus de chimpanzé, ainsi que des sels, des acides aminés (L-histidine), des solvants (éthanol, polysorbate) et du sucre (saccharose) (39).

b. Utilisation

Le schéma vaccinal comporte 2 doses de 0,5 mL, à administrer à intervalle de 4 à 12 semaines. À la différence des vaccins à ARN messager, celui-ci se conserve de manière plus simple au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, jusqu'à 6 mois. Il se présente en suspension injectable, conditionné en flacon de 10 doses. Une fois la première dose prélevée, la durée de conservation est de 48 heures si le flacon est remis au réfrigérateur, ou 6 heures si le flacon est conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C).

Il est le 3^{ème} vaccin à être commercialisé en France, et obtient l'AMM conditionnelle en Europe le 29 janvier 2021 pour toute personne âgée de plus de 18 ans. La survenue d'évènements thrombotiques et thrombopéniques a conduit, successivement depuis le 11 mars

2021, à la suspension du vaccin dans plusieurs pays d'Europe puis en France. Le 19 mars 2021, la HAS recommande son utilisation après évaluation des données transmises par l'EMA, mais restreint l'indication aux personnes âgées de plus de 55 ans (40).

Le 8 juillet 2021, la HAS recommande une utilisation préférentielle des vaccins à ARNm devant un meilleur niveau d'efficacité, et interrompt toutes les commandes (41).

4. JCOVDEN, Janssen

a. Fonctionnement

Il utilise le même principe que le vaccin précédent, mais cette fois, via un Adénovirus humain inactivé. JCOVDEN contient dans chaque dose au moins de 8,92 log₁₀ unités infectieuses d'Adénovirus avec comme excipient des sels et des solvants (éthanol, Polysorbate 80) (42).

b. Utilisation

Quatrième à arriver sur le marché français, il est le seul à proposer un schéma vaccinal en dose unique. Chaque flacon contient 5 doses de 0,5 mL. Le flacon peut être conservé jusqu'à 2 ans au congélateur entre -25°C et -15°C, 3 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C, 12 heures entre 9 et 25°C. Une fois ouvert, il peut être conservé 6 heures entre 2 et 25°C, 3 heures au-delà.

Il est commercialisé depuis le 11 mars 2021, et concerne toutes les personnes âgées de 18 ans et plus. L'indication a été restreinte aux 55 ans et plus après constatation d'évènements thromboemboliques et hémorragiques rares.

Devant l'apparition de nouveaux variants, il a rapidement été conseillé par la HAS (23 août 2021) qu'une deuxième dose par un vaccin à ARNm soit administrée minimum 4 semaines après la dose unique. A l'inverse, les personnes âgées de plus de 55 ans, ne souhaitant pas

recevoir une dose de rappel par Pfizer ou Moderna après un schéma vaccinal complet, peuvent bénéficier du vaccin Janssen à partir de 3 mois après la dernière injection (avis HAS du 13 Janvier 2022) (42).

5. NUVAXOVID, Novavax

a. Fonctionnement

Ce vaccin est le 5^{ème} autorisé sur le marché français et le 1^{er} à utiliser la technologie des protéines recombinantes. Il est disponible à la commande par les pharmaciens depuis le 14 mars 2022 (43). Il est composé de la protéine S du SRAS-CoV-2, adjuvée avec Matrix-M. Cette dernière se présente sous forme de nanoparticules composées de saponine, de cholestérol et de phospholipides. Il comprend également des excipients à base de sodium, de potassium, de polysorbate 80, acide chlorhydrique et d'eau (44).

b. Utilisation

Il est indiqué pour la primovaccination des plus de 18 ans présentant une contre-indication ou une réticence aux vaccins à ARNm. Il n'a pas d'AMM pour le rappel (43).

Chaque dose de 0,5 mL contient 5µg de la protéine S. Le schéma vaccinal en primovaccination est similaire aux précédents, soit 2 doses espacées de 3 semaines (44).

Le flacon prêt à l'emploi contient 10 doses, et doit être conservé au réfrigérateur entre 2° et 8°C. Une fois entamé, il ne peut être conservé que 6 heures (43).

Attention, il n'existe pas de données sur l'interchangeabilité de NUVAXOVID avec d'autres vaccins contre la COVID-19 pour compléter le cycle de primovaccination, c'est pourquoi les personnes ayant reçu une première dose de NUVAXOVID doivent recevoir la deuxième dose de NUVAXOVID pour compléter le schéma vaccinal (44).

6. Projets en cours

Certains vaccins continuent à être développés comme celui du laboratoire Valneva (VLA2001), utilisant un vecteur viral, qui a obtenu une AMM en juin 2022 (45).

D'autres sont encore en phase 3 d'essai clinique comme le VIDPREVTYN du groupe Sanofi-Pasteur/GSK, utilisant la technologie à protéine recombinante (46).

F. Pharmacovigilance

1. La genèse de la pharmacovigilance et son fonctionnement

Même si la préoccupation de la sécurité des médicaments par les médecins a toujours été présente, l'existence de la pharmacovigilance, elle, est récente. Elle s'est faite au travers de différentes situations problématiques, de « scandales », apparus depuis le milieu du XIX^{ème} siècle. Nous pouvons citer pour commencer l'histoire du chloroforme, découvert en France par Eugène Soubeiran en 1831, utilisé comme anesthésique obstétricale en 1847 et supplantant l'éther, déjà présente sur le marché depuis 1 an. Suite à de nombreuses notifications de décès, une enquête est menée. 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme, ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther (47).

D'autres situations similaires sont décrites les décennies suivantes. Quatre affaires françaises d'effets médicamenteux fâcheux ont marqué les années 1950 (Stalinon, la poudre baumol, la xylomucine, la dermosplénine), mais c'est dans les années 1960 qu'une lourde affaire de pharmacovigilance éclate avec le Thalidomide (47)(48).

Ce dernier est commercialisé dans un premier temps comme hypnotique/sédatif puis, quelques années plus tard, pour lutter contre les nausées chez la femme enceinte. Il est commercialisé dans de nombreux pays comme l'Allemagne, le Royaume Uni, le Canada. Les premières déclarations de neuropathie apparaissent en 1960, associé à des malformations congénitales

rare. Une relation avec la prise du Thalidomide sera envisagée pour la première fois en octobre 1961 par le généticien allemand Widukind Lenz, et sera confirmée 2 mois plus tard. Le retrait du médicament sur les marchés interviendra à partir du mois de novembre 1961 et, selon les pays, prendra malheureusement parfois quelques mois de retard. Plus de 12 000 malformations furent enregistrées. Par chance, la France a échappé à cette affaire, le visa du Thalidomide ayant été retardé pour des raisons administratives (47).

Dix ans plus tard, un autre scandale éclate concernant le Distilbène, en lien notamment avec des adénocarcinomes du vagin des filles nées de mère en ayant consommé durant la grossesse (47).

Ainsi, après ces nombreux drames, c'est à partir de 1973, suite aux recommandations de l'OMS, que naît la notion de pharmacovigilance avec création progressive de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ces centres sont décentralisés, médicalisés et fonctionnent en réseau, coordonnés par l'ANSM (49).

En 2005 naît le Plan de Gestion de Risque (PGR) qui permet de minimiser les risques, connus ou potentiels, liés à l'utilisation du médicament lorsque celui-ci est nouveau sur le marché. S'en suit en 2011 l'instauration d'une obligation, destinée à tout titulaire d'AMM, de mener des études post-AMM de sécurité ou d'efficacité afin de contribuer à une meilleure connaissance du médicament. Enfin depuis 2013, une liste européenne de médicaments placés sous « surveillance renforcée » a été créée, permettant une surveillance étroite pour certains médicaments à risques, et une disponibilité plus rapide pour certaines pathologies à thérapeutique limitée. Cela est le cas pour les vaccins contre la COVID-19 (50).

L'organisation de la pharmacovigilance au niveau local, régional, national, et international peut être schématisé comme ceci :

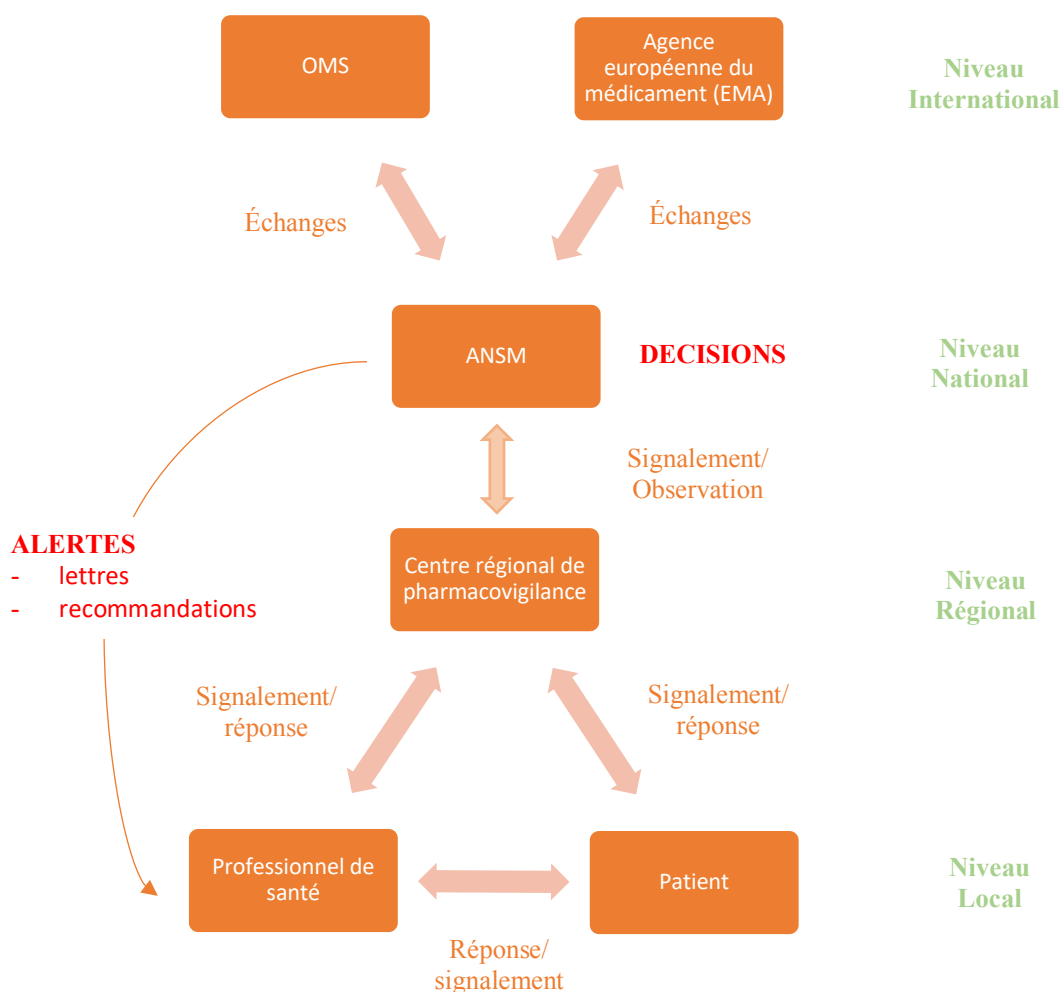


Figure 4 : le système de pharmacovigilance

Ce système repose conjointement sur la participation des professionnels de santé en relation étroite avec les patients, à notifier les potentiels effets indésirables des médicaments aux CRPV. Ces derniers sont en charge de la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Ils sont également des centres d'informations sur le médicament (51). Toute notification sera évaluée par une personne qualifiée en pharmacovigilance, qui déterminera le caractère attendu ou inattendu ainsi que la relation de causalité entre l'apparition de l'effet indésirable et la prise du médicament, appelée imputabilité. Ces notifications spontanées permettent une surveillance de tous les médicaments, nouveaux comme anciens, tout au long de leur usage (50).

Après analyse par les CRPV, un signalement pourra être transmis à l'ANSM qui sera seul décisionnaire des actions à entreprendre concernant le médicament (51). Cette dernière veille, recueille, centralise et analyse toutes les informations relatives aux risques d'utilisation du médicament. L'ANSM fait le lien au niveau européen et échange avec l'EMA et les autres états membres. Elle participe activement aux groupes de travail européens compétents en matière de pharmacovigilance, notamment au Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC), et s'implique dans des procédures d'évaluation communes européennes des médicaments. Ce système de pharmacovigilance alimente quotidiennement la base de données de l'EMA appelée EudraVigilance. Cette dernière est le point de collecte unique en Europe de tous les EI graves et non graves survenus en Europe (52).

L'ensemble de ce système permet d'identifier très précocement des effets indésirables graves à l'échelle locale et européenne, afin d'agir rapidement le cas échéant.

2. La pharmacovigilance et les vaccins contre la COVID-19

La rapidité d'obtention de l'AMM par les vaccins contre la COVID-19, seulement 1 an contre 7 à 10 ans habituellement, associée à l'emploi de technologie nouvelle comme l'ARNm, a forcément justifié une surveillance accrue. L'ANSM a mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée des EI des vaccins contre la COVID-19 sur le territoire français.

Les objectifs de cette surveillance sont d'évaluer de manière continue l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la COVID-19 afin de s'assurer de leur innocuité ou le cas échéant, de pouvoir prendre rapidement des mesures correctives, et d'adapter, si besoin, la stratégie de vaccination.

Selon le schéma expliqué ci-dessus, toutes les situations pouvant alerter sur la sécurité du vaccin pouvaient faire l'objet d'une notification aux CRPV.

Afin de ne pas noyer les informations essentielles, chaque vaccin (comme chaque médicament), possède un Résumé de Caractéristique du Produit (RCP) dans lequel sont détaillés les EI déjà connus et recensés lors des phases III des études cliniques. L'objectif de la pharmacovigilance sera de détecter les événements nouveaux, non mentionnés dans le RCP ou anormalement graves (53).

Dans le but de faciliter l'information, l'ANSM a mis à disposition sur son site internet des fiches à destination des professionnels de santé et des patients. Ces dernières ont rapidement évolué au fil des mois compte tenu de leurs surveillances étroites.

En effet, un an après la mise sur le marché des vaccins, on recense plus de 128 000 signalements analysés, dont plus de 30 000 cas graves. En moyenne, 81 cas marquants par mois ont été analysés de manière approfondie par les CRPV et portés à la connaissance de l'ANSM (54).

Prenons l'exemple des myocardites/péricardites avec COMIRNATY et SPIKEVAX. Les premiers signalements de cas datent de fin avril 2021, analysés de manière approfondie par les CRPV. Début juin, le comité de suivi conclut à la survenue très rare de myocardites et péricardites suite à une vaccination par COMIRNATY ou SPIKEVAX. L'ANSM recommande à toute personne présentant des symptômes de consulter rapidement un médecin. Le signal est transmis dans le rapport des évaluations mensuelles de l'EMA au niveau international. En juillet 2021, le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) analyse de manière complète et approfondie les données, entraînant la modification des RCP au niveau européen avec ajout des myocardites et péricardites en tant qu'effets indésirables. Des analyses complémentaires sont effectuées par les CRPV et c'est en novembre 2021 que l'ANSM modifie les recommandations vaccinales chez les jeunes pour SPIKEVAX (54).

Ci-dessous, nous pouvons retrouver la RCP des 5 vaccins mentionnés précédemment (55). Ces tableaux à destination des professionnels de santé évoluent de manière constante et sont mis à jour régulièrement par l'ANSM.

FRÉQUENCES DES EFFETS INDÉSIRABLES DÉCLARÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE DÉCLARÉ
Très fréquents ($\geq 1/10$)	Réaction locale : réaction au site d'injection (rougeur, douleur, chaleur, prurit, œdèmes au site d'injection) Réactions systémiques : - éruptions - nausées - maux de tête - arthralgies - fatigue - malaise - arthralgies - frissons
Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Réaction locale : réaction au site d'injection [gonflement, érythème] Réaction systémique : - vomissements - diarrhées - fièvre - érythème - malaise pseudo-grippal - asthénie - douleurs dans les articulations
Peu fréquents ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$)	- Douleurs abdominales - léthargie - L'illalgie - Lymphadénopathie - Diminution de l'appétit - Étourdissements - Somnolence - Hyperhidrose - Prurit - Éruption cutanée - Spasmes musculaires
Rares ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$)	- Parotidite faciale
Très rares ($\geq 1/10 000$)	- Réaction systémique : syndrome thrombotique thrombocytopénique* *Des cas sévères et très rares ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agit de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles. - Syndrome de Guillain-Barré
Fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]	- Anaphylaxie - Hypersensibilité - Fuite capillaire - Ange-œdème - Thrombocytopénie immunitaire - Thromboses des veines et des sinus intracranniels - Myélite transverse

Tableau 2 : effets indésirables déjà recensés dans le RCP pour le vaccin AstraZeneca (mis à jour en février 2022)

FREQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPES D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
<p>Très fréquents (≥ 1/10)</p> <p>Généralement d'intensité légère à modérée et disparaissant quelques jours après la vaccination.</p> <p>À noter que la fréquence des réactions systémiques, et particulièrement de la fièvre, de la fatigue et des maux de tête, est plus importante lors de l'administration de la 2^e dose par rapport à la 1^{re} dose.</p>	<p>Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)</p> <p>Réactions systémiques : - fatigue - céphalées - myalgies - frissons - arthralgies - fièvre - diarrhée</p>
<p>Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)</p> <p>Intensité légère à modérée survenus quelques jours après la vaccination.</p>	<p>Réaction locale : rougeur au site d'injection</p> <p>Réaction systémique : nausées, vomissements</p>
<p>Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)</p> <p>Survenus quelques jours après la vaccination.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur aux extrémités - Lymphadénopathie - Éourmes - Malaise - Prurit au site d'injection - Réactions d'hypersensibilité (rash, prurit) - Hyperhydratation - Sursauts nocturnes - Diminution de l'appétit - Lethargie - Asthène
<p>Réactions rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Urticaire - Angio-œdème <p>Quatre cas de paralysie faciale (paralysie de Bell) sur 22 000 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivi la vaccination (de 3 à 8 jours). Dans la majorité des cas, la paralysie a disparu au bout d'une semaine spontanément ou sous traitement approprié.</p>
<p>Réactions très rares (< 1/10 000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Myocardite - Péricardite
<p>Autres effets indésirables rapportés avec une fréquence inévaluée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie - Syndrome polymorphe - Gonflement attendu du membre vacciné - Gonflement du visage - Parosmies - Hyposthésie

Tableau 3 : Effets indésirables déjà recensés dans le RCP pour le vaccin Pfizer-BioNTech (mis à jour en février 2022)

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
<p>Très fréquents ($\geq 1/10$)</p> <p>Généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissent en quelques jours après la vaccination.</p> <p>A noter qu'à l'exception des lymphadénopathies, la fréquence des réactions systémiques très fréquemment rapportées est plus importante lors de l'administration de la 2^e dose par rapport à la 1^{re} dose.</p>	<p>Réaction locale - réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)</p> <p>Réactions systémiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fatigue - céphalées - arthralgie au site d'injection - lymphadénopathie - nausées / vomissements - myalgies - frissons - arthralgies - fièvre
<p>Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</p> <p>D'intensité légère à modérée, survenus quelques jours après la vaccination</p>	<p>Réaction locale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - éruption cutanée - urticaire au site d'injection - rash au site d'injection - réaction retardée au site d'injection <p>Réaction systémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diarrhée
<p>Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)</p> <p>Survenus quelques jours après la vaccination</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prurit au site d'injection - Vertiges - Douleur abdominale
<p>Réactions rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Trois cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) sur 15 185 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivi la vaccination (de 22 à 32 jours après la 2^e dose). - Gonflement du visage. Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. Le survenue du gonflement a été signalée respectivement à et 2 jours après la vaccination. - Hypoesthésie - Paresthésie
<p>Réactions très rares ($< 1/10\ 000$)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Myocardite - Péricardite
<p>Autres effets indésirables rapportés avec une fréquence indéterminée. (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité - Anaphylaxie - Erythèmes polymorphes

Tableau 4: Effets indésirables déjà recensés dans le RCP pour le vaccin Moderna (mis à jour en aout 2022)

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents ($\geq 1/10$) Généralement d'intensité légère à modérée et disparaissant quelques jours après la vaccination.	Réaction locale : douleur au site d'injection Réactions systémiques : <ul style="list-style-type: none"> - céphalées - nausées - myalgies - fatigue
Fréquents ($\geq 1/100 \text{ à } < 1/10$) Intensité légère à modérée, survenus quelques jours après la vaccination.	Réaction locale : réaction au site d'injection (gonflement, érythème) Réactions systémiques : <ul style="list-style-type: none"> - toux - asthénie - fièvre - frissons
Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 \text{ à } < 1/100$) Survenus quelques jours après la vaccination.	<ul style="list-style-type: none"> - gonflement - élargissement - douleur pharyngée - Rash - Hypertension - Fatigue musculaire - Extrémités douloureuses - Constipation - Asthénie - Malaise - Paresthésie - Vertige - Quinçée
Réactions rares ($\geq 1/10\ 000 \text{ à } < 1/1\ 000$)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité - Urticaire - Lymphadénopathie - Hyposthésie - Acouphènes - Vomissements - Thrombembolie veineuse
Très rares ($\leq 1/10\ 000$)	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction systémique : thrombose en association avec une thrombocytopénie - Ces cas sévères et très rares de thrombose en association avec une thrombocytopénie ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin Janssen. Les thromboses veineuses ont été observées au site de vaccination et/ou des thromboses veineuses spléniques, ainsi que des thromboses artérielles. - Syndrome de Guillain-Barré
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie - Syndrome de fuite capillaire - Thrombocytopénie immunitaire - Myélite transverse

Tableau 5: Effets indésirables déjà recensés dans le RCP pour le vaccin Janssen (mis à jour en février 2022)

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents ($\geq 1/10$) Généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissant en quelques jours après la vaccination. A noter que la fréquence des réactions systémiques est plus importante lors de l'administration de la 2 ^e dose par rapport à la 1 ^{re} dose.	Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, sensibilité) Réactions systémiques : <ul style="list-style-type: none"> - céphalées - nausées / vomissements - myalgies - arthralgies - fatigue - malaise
Fréquents ($\geq 1/100 \text{ à } < 1/10$) D'intensité légère à modérée, survenus quelques jours après la vaccination.	Réaction locale : <ul style="list-style-type: none"> - rougeur au site d'injection - érythème au site d'injection - gonflement au site d'injection Réaction systémique : <ul style="list-style-type: none"> - fièvre - frissons - douleur aux extrémités
Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 \text{ à } < 1/100$) Survenus quelques jours après la vaccination.	<ul style="list-style-type: none"> - lymphadénopathie - hypertension - rash - érythème - prurit - urticaire - prurit au site d'injection

Tableau 6: Effets indésirables déjà recensés dans le RCP pour le vaccin Novavax (Mis à jour en mai 2022)

A ce jour, les vaccins contre la COVID-19 sont encore étroitement surveillés grâce à une pharmacovigilance renforcée, accentué par une communication constante au niveau internationale (54).

G. Objectif de l'enquête

L'utilisation à grande échelle des vaccins contre la COVID-19 a exposé toute la population et tous les praticiens à de potentiels effets indésirables non attendus à déclarer.

Les médecins généralistes, urgentistes et de centre de vaccination étaient les principaux acteurs à découvrir et prendre en charge des patients ayant présenté des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19.

Selon les recommandations, tout effet indésirable inattendu doit être déclaré.

L'objectif de ce travail est de réaliser une enquête sur la déclaration des effets indésirables non attendus concernant les vaccins contre la COVID-19 par les médecins généralistes en Alsace. Elle analyse la recherche, la définition, la déclaration de ces effets indésirables, ainsi que les changements de comportement et de pratique qu'a pu avoir cette campagne vaccinale sur les médecins.

II. Matériels et Méthode

A. Type d'étude

Cette étude quantitative est transversale, descriptive, utilisant un questionnaire pour recueillir les données concernant la déclaration des EI des vaccins contre la COVID-19 par les médecins généralistes en Alsace.

B. Conception du questionnaire et sa diffusion

Le questionnaire (Annexe 1) a été conçu suite à des constatations personnelles dans le cadre de mon expérience dans les centres de vaccinations ou en hospitalisation, complété par des recherches bibliographiques et finalisé en échange avec mon directeur de thèse et d'autres médecins ayant effectué des vaccinations contre la COVID-19.

Ce dernier comprend 19 questions, élaboré sur un document Word puis mis en forme sur l'outil Google Forms® afin de pouvoir le diffuser par voie électronique aux médecins concernés. Les données ont été recueillies de manière anonyme et confidentielle, sur la base du volontariat. Aucune démarche auprès de la Commission National de l'informatique et des libertés (CNIL) n'a été nécessaire avant sa diffusion.

Différents items sont abordés : les caractéristiques épidémiologiques, les modalités de déclaration des EI, le contenu de leur déclaration, les freins potentiels, et l'impact possible de cette crise sur leur pratique en termes de déclaration des EI.

Le questionnaire a été transmis par l'intermédiaire de l'Union Régionale des Professionnel de Santé (URPS) - Médecins Libéraux du Grand Est, que j'ai sollicité par mail. J'ai également diffusé mon questionnaire à travers toute l'Alsace après avoir collecté le mail de chaque référent des centres de vaccination du territoire. Enfin, je l'ai transmis à quelques contacts personnels et publié sur un groupe Facebook® de médecins remplaçants d'Alsace et d'internes.

C. Population cible

Les médecins généralistes installés ou remplaçants en Alsace, ainsi que les retraités et les internes encore en formation représentent le public interrogé.

D. Recueil et analyse des données

Les données ont été recueillies du 09 février 2022 au 1^{er} mars 2022. Les résultats ont été analysés à l'aide de Google Forms[®] et de Microsoft Excel[®].

Pour certaines questions, la comparaison entre groupes de médecins d'âges différents a été réalisée avec un test du khi-deux d'indépendance. Les formules ont été créées à partir de Microsoft Excel[®]. La différence entre les groupes est considérée comme statistiquement significative si la valeur de p est inférieure à 0,05.

III. Résultats

L'analyse descriptive des résultats est restituée en nombre absolu (n) et pourcentage (%).

A. Nombre de réponse

Au total, 146 réponses ont été obtenues. 6 personnes ont été exclues (3 médecins salariés des HUS, 1 médecin du travail et 2 chirurgiens retraités).

B. Caractéristiques de la population étudiée

1. Éléments sociodémographiques

Parmi les données sociodémographiques des 140 personnes incluses dans l'étude, l'âge, le sexe et le statut ont été analysés. La majorité des médecins sont des femmes, âgées de 25 à 40 ans. Ils sont majoritairement installés à 57% (n=80) (tableau 7 et 8)

Caractéristiques		Effectif (n)	Pourcentage (%)
Sexe	Femme	82	58,6
	Homme	58	41,4
Age	25-40ans	76	54,3
	41-60ans	35	25
	>60ans	29	20,7
Statut	Interne	10	7,1
	Remplaçant	34	24,3
	Installé	80	57,1
	Retraité	13	9,3
	Non connu	3	2,2

Tableau 7 : Effectif et pourcentage des caractéristiques sociodémographiques

<i>Femme</i>		82	<i>Homme</i>		58
25-40 ans		58	25-40 ans		18
Statut non connu		1	Installé		9
Installé		23	interne		1
interne		9	Remplaçant		8
Remplaçant		25	41-60ans		14
41-60ans		21	Installé		14
Statut non connu		1	> 60 ans		26
Installé		19	Statut non connu		1
Remplaçant		1	Installé		13
> 60 ans		3	retraité		12
Installé		2			
retraité		1			

Tableau 8 : Répartition du mode d'exercice en fonction de l'âge et du sexe

2. Modalité de pratique de la vaccination COVID-19

Parmi les 140 répondants, 92% (n=129) effectuent des vaccinations contre la COVID-19, tout lieu confondu ; 8% (n=11) ne vaccinent pas.

Parmi ces 129 vaccinateurs, 40% (n=52) ont une activité mixte ; 32% (n=41) vaccinent uniquement au cabinet et 28% (n=36) uniquement en centre. (figure 5)

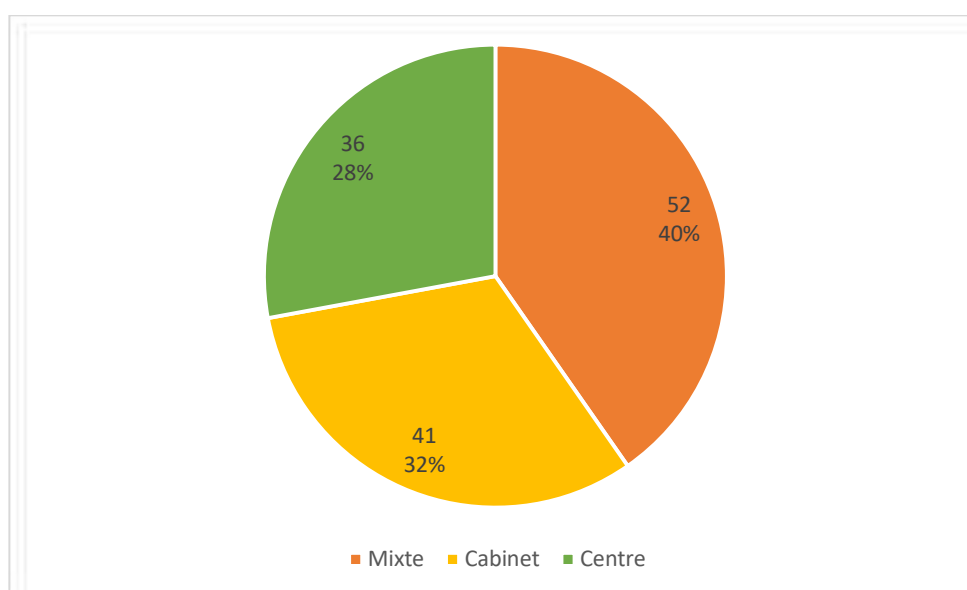


Figure 5 : Effectif et pourcentage des médecins en fonction de leur type de pratique pour la vaccination COVID-19

Concernant le lieu de vaccination, 72% (n=93) ont au moins une fois vacciné au cabinet et 68% (n=88) ont au moins une fois vacciné en centre de vaccination.

C. Effets indésirables des vaccins contre la COVID-19

1. Recueillez-vous de manière systématique les EI potentiels liés à la vaccination covid chez vos patients vaccinés ?

59% (n=82) des médecins interrogés cherchent à recueillir de manière systématique les effets indésirables des vaccins contre la COVID-19. (figure 6)

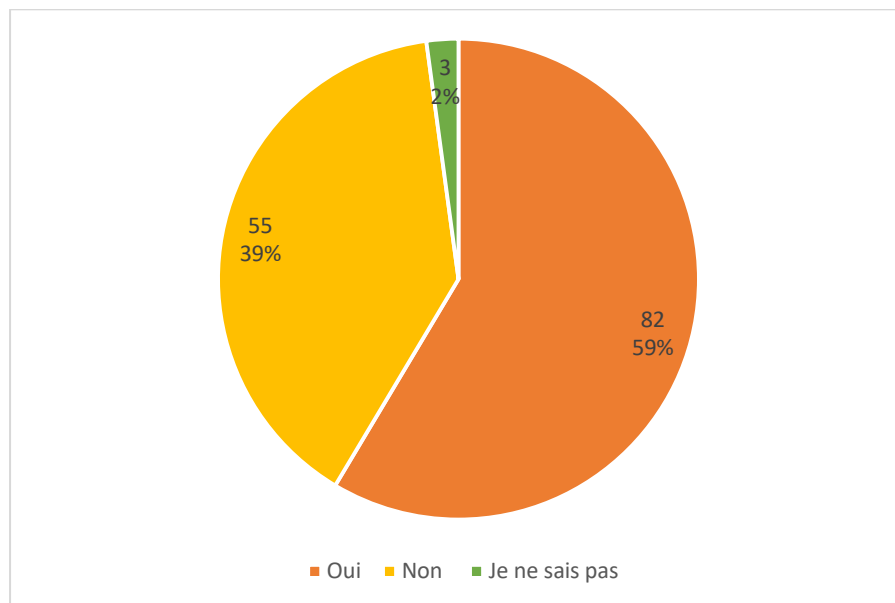


Figure 6: Effectif et pourcentage des médecins s'intéressant aux EI des vaccins de manière systématique

Lorsque cette question est pondérée à l'âge, il est mis en évidence que plus la tranche d'âge augmente, plus les médecins sont attentifs à ce recueil. En effet, 79% (n=23) des médecins de plus de 60 ans déclarent recueillir de manière systématique les EI, contre 54% (n=19) pour les 41-60 ans et 53% (n=40) pour la tranche 25-40 ans. (Tableau 9)

Age	Recueil systématique des EI ?	Effectif (n)	Pourcentage (%)
>60 ans	Oui	23	79%
	Non	5	17%
	Je ne sais pas	1	4%
41-60 ans	Oui	19	54%
	Non	16	46%
25-40ans	Oui	40	53%
	Non	34	45%
	Je ne sais pas	2	2%

Tableau 9 : Effectifs et pourcentage des médecins recherchant de manière systématique les EI des vaccins COVID-19 en fonction de l'âge

Un test du khi2 d'indépendance a été réalisé selon le tableau 9 en retirant les propositions « Je ne sais pas ». Il est mis en évidence un lien statistiquement significatif entre l'âge et le recueil systématique des EI du vaccin COVID-19 par les médecins interrogés (khi 2=10,92 ; ddl=2 ; p=0,0042 ; alpha=0,05)

2. Quels sont selon vous les EI fréquents et attendus suite à la vaccination COVID-19 ?

Plus de 3 médecins sur 4 déclarent qu'une douleur au site d'injection (98%), la présence de frissons/fièvre (95%), une asthénie (88%), et des céphalées (82%) sont des EI fréquents et attendus. 64% (n=89) considèrent l'adénopathie comme un EI fréquent, contre 34% (n=48) pour les troubles digestifs. L'hypertension artérielle est considérée comme un EI fréquent pour 20% d'entre eux (n=28). Pour 12% des médecins, le zona (n=18) et la douleur thoracique (n=17) sont des EI fréquents et attendus. 4% (n=5) ont transmis comme réponse la perturbation du cycle menstruel dont 3 médecins sont des femmes. 2 médecins estiment que l'embolie pulmonaire/thrombose sont des EI fréquents et attendus (figure 7).

Quelques réponses isolées non présentes sur la figure 7 ont été évoquées : les troubles neurologiques, rythmiques, anxieux, les infarctus du myocarde, les myocardites, le déséquilibre de pathologie inflammatoire ou auto-immune.

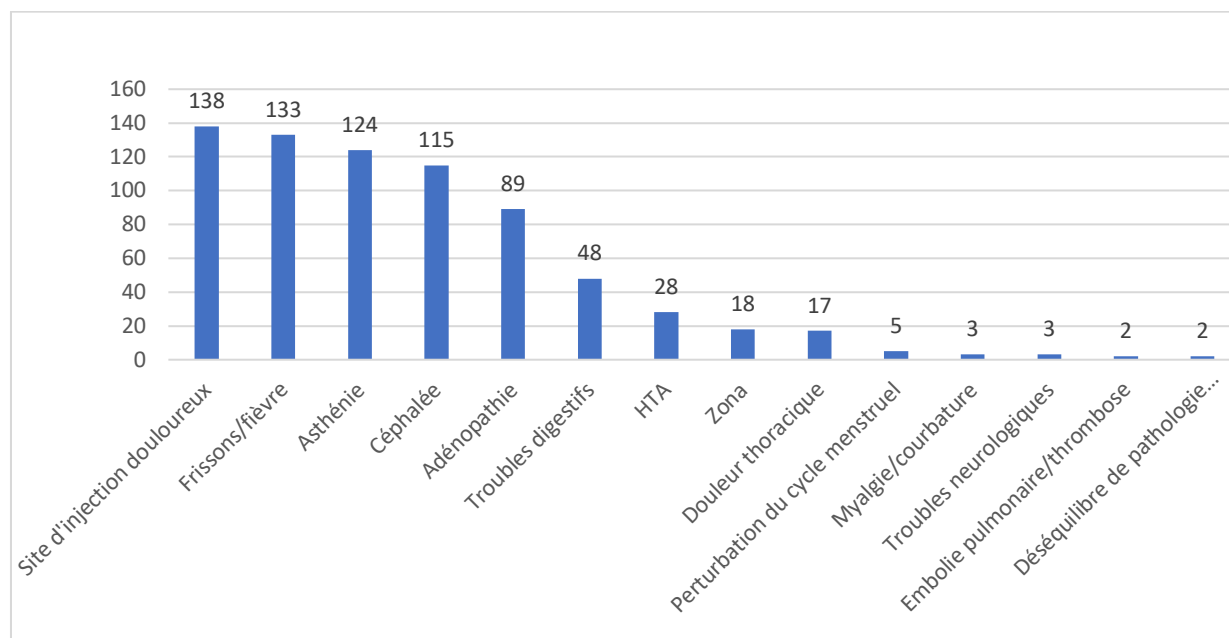


Figure 7 : Pathologie/symptômes attendus des vaccins contre la COVID-19 selon le panel

3. Sous quel(s) délais reliez-vous l'EI à la vaccination COVID-19 ?

Pour cette question à choix multiples, les interrogés avaient le choix parmi ces 4 intervalles : 0-72h, 3J-7J, 7J-14J, >14J.

11% (n=15) relient l'EI au vaccin sous tous les délais proposés. 19% (n=26) ont uniquement répondu 0-72h. 21% (n=29) relient l'EI au vaccin sous un délais de 0h à 7J. 16% (n=23) relient l'EI au vaccin sous un délais de 0h à 15J. 5% (n=7) pensent que seul le délais 7-15J relie l'EI au vaccin. Enfin, 14% (n=20) n'ont pas pu répondre et ont coché « Je ne sais pas ».

La figure 8 met en évidence chaque délai avec leur réponses isolées. Plus de la moitié des médecins relient un EI au vaccin dans un délais entre 0 et 72h et/ou 3J/7J. Plus le délai augmente, moins les médecins ont tendance à relier l'EI au vaccin.

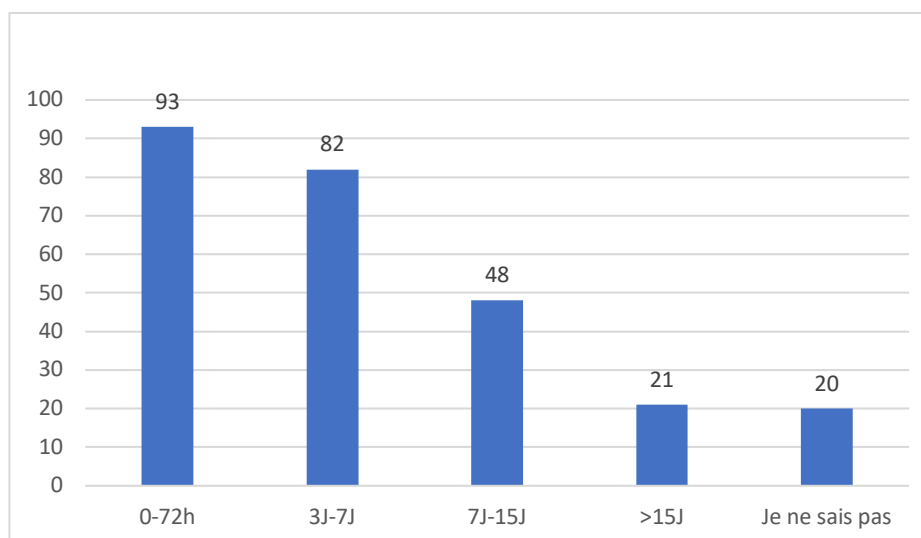


Figure 8: Effectif des médecins estimant le délai d'apparition d'un EI imputable au vaccin

Parmi les 20 réponses « je ne sais pas », 65% (n=13) sont âgés entre 25 et 40ans ; 25% (n=5) entre 41-60ans, et 10% (n=2) ont plus de 60 ans.

D. Les modalités de déclaration des effets indésirables

1. Avez-vous déjà déclaré un EI lié à un médicament de manière générale ?

38% (n=53) des médecins interrogés, soit plus d'un tiers, ont déjà déclaré un EI lié à un médicament, sans prendre en compte le cas du vaccin contre la COVID-19 (figure 9).

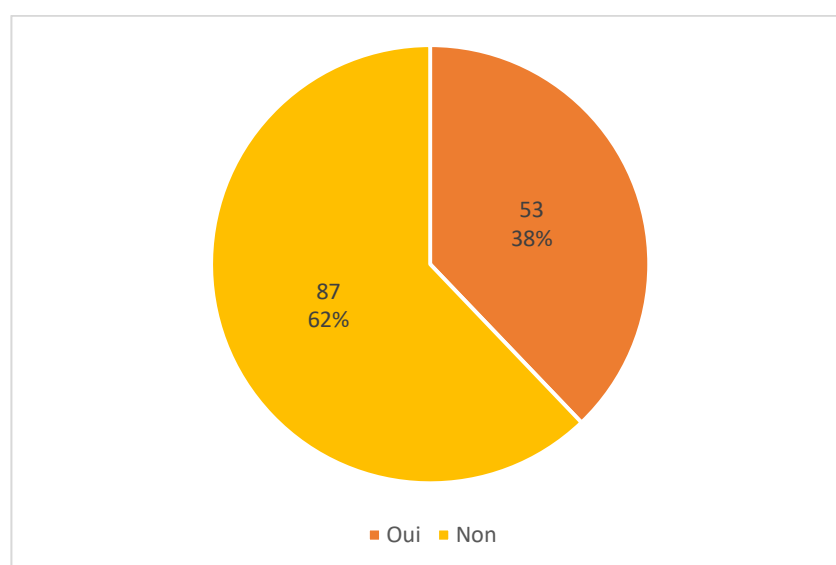


Figure 9 : Effectif et pourcentage des médecins ayant déjà déclaré un EI (hors vaccin covid)

Lorsque cette question est pondérée à l'âge, il est mis en évidence que la tranche d'âge 41-60 ans est celle qui a déjà déclaré le plus d'EI (hors vaccin covid) avec un pourcentage de 60% (n=21). Pour la tranche 25-40 ans, 32% (n=24) ont déjà déclaré un EI lié à un médicament. Pour les médecins de plus de 60ans, seul 28% (n=8) ont déjà déclaré un EI. (Tableau 10)

Age	Déclaration d'un EI (hors covid)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
>60 ans	Oui	8	28%
	Non	21	72%
41-60 ans	Oui	21	60%
	Non	14	40%
25-40ans	Oui	24	32%
	Non	52	68%

Tableau 10 : Effectif et pourcentage des médecins ayant déjà déclaré un EI (hors vaccin covid) en fonction de l'âge

A partir de cette observation, un test du khi2 d'indépendance a été réalisé et a permis de mettre en évidence un lien statistiquement significatif entre l'âge et la déclaration d'un EI d'un médicament (khi 2=10,07 ; ddl=2 ; p=0,0065 ; alpha=0,05).

2. Avez-vous déjà déclaré des EI potentiellement lié à une vaccination COVID-19 ?

On remarque que le nombre de personne ayant déjà déclaré un EI en lien avec le vaccin COVID-19 augmente avec un taux de 41% (n=57) (figure 10).

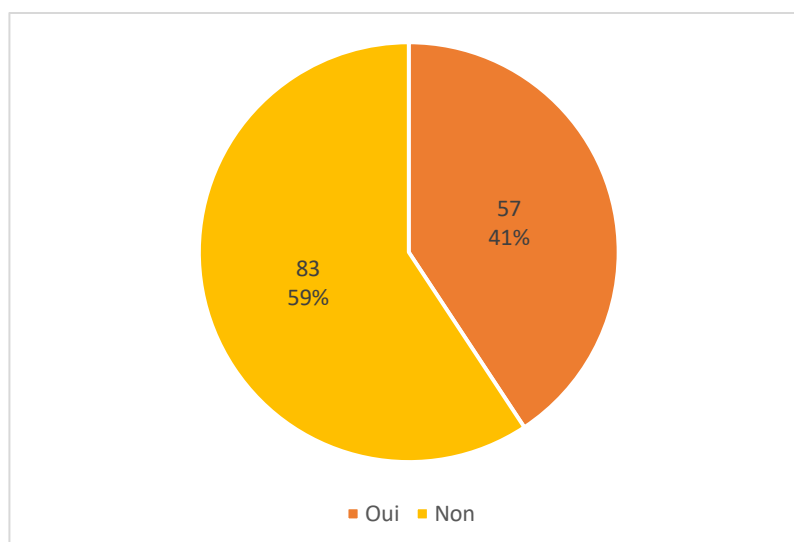


Figure 10: Effectif et pourcentage des médecins ayant déjà déclaré un EI lié au vaccin COVID-19

Également, le tableau 11 ci-dessous montre que les médecins ayant déjà déclaré un EI pour un médicament hors vaccin ont, pour 64% (n=34), aussi déclaré les EI des vaccins COVID-19. Parmi les médecins n'ayant jamais déclaré d'EI hors vaccin, 26% (n=23) ont déclaré un EI en lien avec les vaccins COVID-19.

Après analyse par test du khi2, il existe un lien statistiquement significatif entre la tendance à déclarer un EI hors vaccin et ceux des vaccins COVID-19. (Khi2=21,78 ; ddl=1 ; p=0,00000306 ; alpha =0,05)

Médecins ayant déclaré un EI (hors vaccin) (n=53)	Ayant également déclaré un EI lié au vaccin	N=34	64%
	N'ayant pas déclaré d'EI lié au vaccin	N=19	36%
Médecin n'ayant pas déclaré un EI (hors vaccin) (n=87)	Ayant également déclaré un EI lié au vaccin	N=23	26%
	N'ayant pas déclaré d'EI lié au vaccin	N=64	74%

Tableau 11: Effectifs des médecins ayant déclaré les EI des vaccins COVID-19 en fonction de leur tendance à déclarer les EI de manière générale.

Un test du khi2 a également été réalisé en fonction de l'âge, mais n'a montré aucun lien statistiquement significatif entre l'âge et le fait d'avoir déjà déclaré un EI d'un vaccin COVID-19. (tableau 12)

Age/déclaration	oui	Non	Total
25-40	31	45	76
40-60	17	18	35
>60	9	20	29
total	57	83	140

Khi2=2,13 ; ddl=2 ; p=0,3439 ; alpha = 0,05

Tableau 12: Tableau de calcul du khi 2 sur la déclaration des EI du vaccin COVID-19 par les médecins généralistes en fonction de leur âge.

3. Par quel moyen avez-vous déclaré ces EI ?

Les médecins n'ayant jamais déclaré d'EI n'étaient pas censés répondre à celle-ci. Or, 2 personnes ont répondu « je laisse le patient déclarer ». Aussi, 2 autres personnes ont coché 2 réponses, soit un total de 61 réponses pour 57 personnes ayant répondu positivement à la question précédente.

Parmi ces 61 réponses, 62% (n=38) ont effectué leur déclaration via la plateforme de vaccination Améli ; 23% (n=14) sont directement allés sur le site signalement-santé.gouv ; 8% (n=5) ont laissé le patient déclarer et 7% (n=4) ont utilisé le téléphone (figure 11). Toute tranche d'âge confondu, la manière la plus utilisée afin de déclarer est via la plateforme de vaccination Améli.

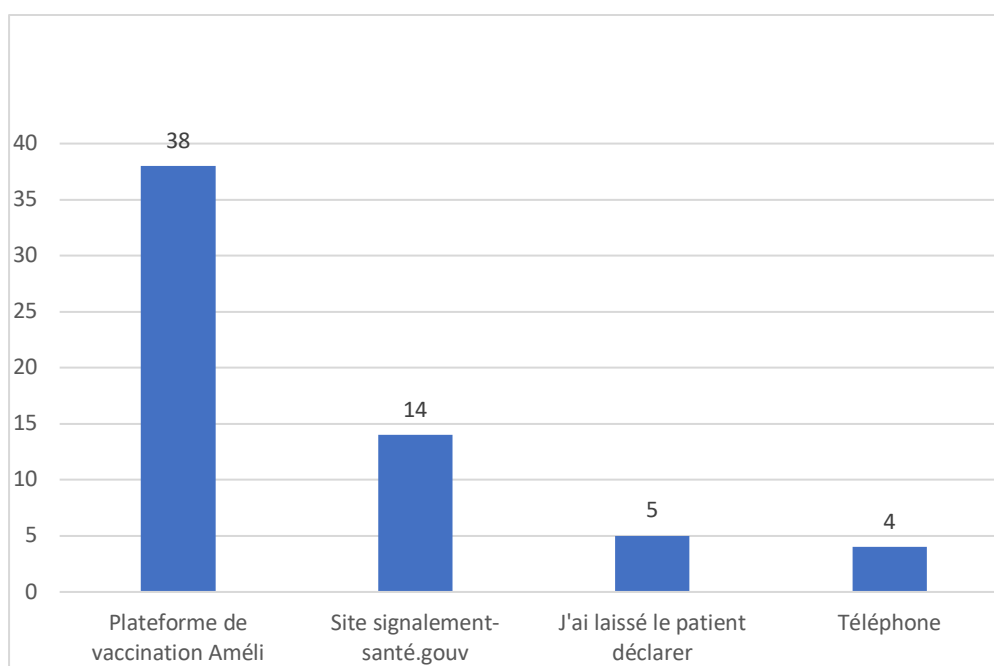


Figure 11: Effectif des médecins utilisant ces différents moyens pour déclarer un EI

4. Quels sont ceux que vous déclareriez suite à la vaccination COVID-19 ?

Sur cette question à choix multiples, on remarque que moins de 5% (n=6) des médecins interrogés pensent devoir déclarer les EI fréquents et attendus. Au contraire, 83% (n=116) et 68% (n=95) pensent devoir déclarer respectivement des EI graves ayant nécessité une hospitalisation ou des gestes de réanimation avec +/- décès. 41% (n=58) pensent devoir déclarer des EI qui sont peu graves mais non attendus. Enfin, 29% (n=41) déclareraient des EI fréquents mais jugés trop persistants dans le temps. (Figure 12)

7 réponses libres suivantes ont été classées dans une nouvelles catégorie « EI graves n'ayant pas nécessité une hospitalisation » : fausse couche, décompensation de maladie chronique, EP/thrombose, réaction allergique, péricardite, myocardite, œdème facial avec hépatite, éruption cutanée sévère persistante.

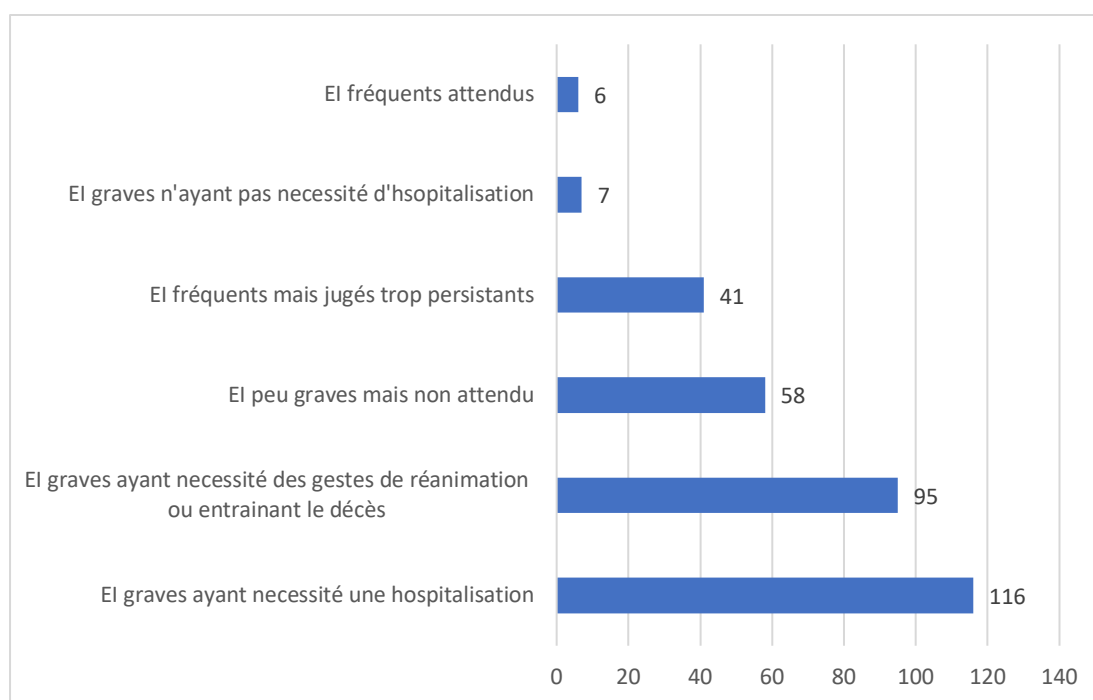


Figure 12: Causes incitant à déclarer les EI des vaccins contre la COVID-19

5. En cas d'EI ayant nécessité une hospitalisation, quelle attitude adopteriez-vous ?

49% (n=68) des médecins contactent le médecin hospitalier pour convenir de qui fera la déclaration. 36% (n=47) laissent le médecin hospitalier faire la déclaration. 13% (n=18) effectuent la déclaration sans attendre le médecin hospitalier. (Figure 13)

Également, 2 réponses isolées ont été données (non représentées sur le graphique) :

- Je l'écris dans ma lettre de demande d'hospitalisation, mais les médecins hospitaliers nient l'imputabilité et ne déclarent pas.
- J'attends le compte-rendu d'hospitalisation, puis je réalise la déclaration si cela n'a pas été fait

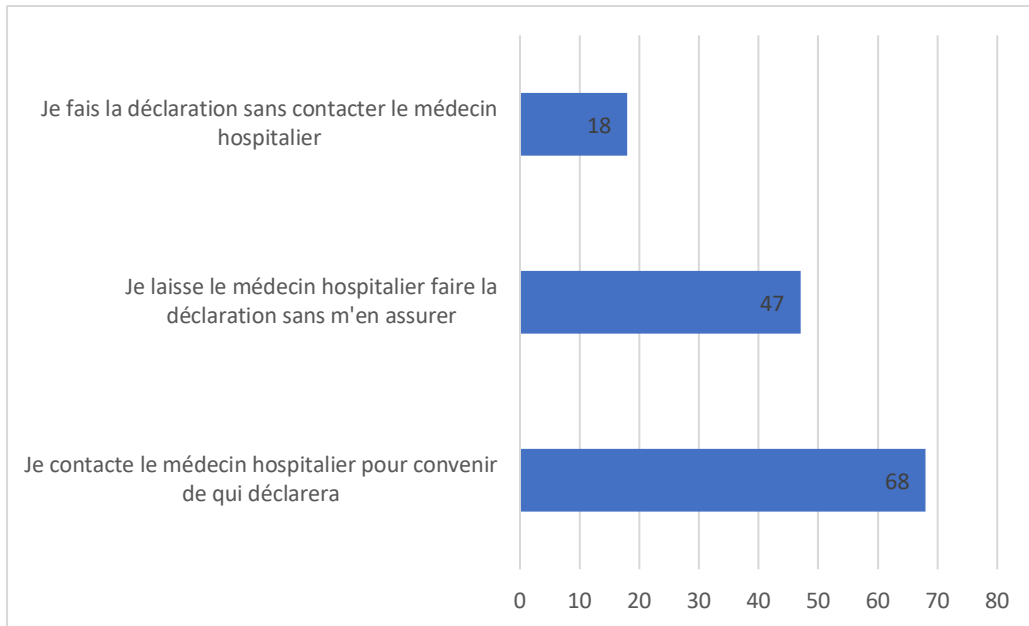


Figure 13: Attitude des médecins face à un EI ayant entraîné une hospitalisation

6. Seriez-vous enclin à déclarer l'EI d'un vaccin plus qu'un autre ? Lequel ?

95% (n=133) des médecins ne déclarent pas plus l'EI d'un vaccin qu'un autre.

Seulement 7 médecins font une différence. 3 d'entre eux estiment déclarer d'avantage les EI en lien uniquement avec le vaccin AstraZeneca. 1 médecin déclare d'avantage les EI en lien avec le Moderna. 1 médecin déclare d'avantage ceux concernant les vaccins Moderna, AstraZeneca et Janssen ; 1 médecin déclare d'avantage ceux concernant les vaccins Moderna, AstraZeneca et Pfizer. Enfin, 1 médecin déclare d'avantage ceux concernant les vaccins AstraZeneca et Janssen. (Figure 14)

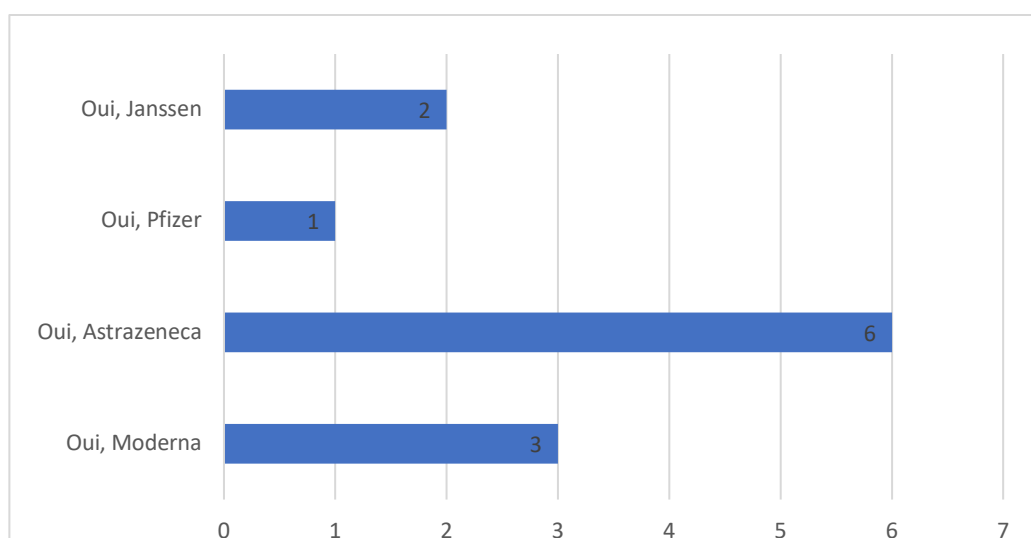


Figure 14: Effectif des médecins ayant tendance à une déclaration plus marquée des EI en fonction des vaccins

E. Obstacle à la déclaration

1. Quels sont selon vous les freins potentiels à la déclaration des EI du vaccin COVID-19 par les médecins ?

55% (n=77) des médecins interrogés pensent que les effets indésirables ayant pu être constatés n'ont pas été déclarés de par leurs caractères jugés bénins. Également, 55% (n=77) estiment que le doute sur l'imputabilité du vaccin face à l'EI est un frein à la déclaration. Enfin, 51% (n=72) identifient le manque de temps comme frein à la déclaration des EI. 31% (n=44) pensent que c'est un problème de logistique en ne sachant pas comment s'y prendre pour déclarer. 29% (n=40), soit plus d'un médecin sur 4, n'a pas été confronté à cette situation. (figure 15)

Réponses isolées non présentées sur la figure 15 :

- Déclaration faite et refusée par le site
- Bug de plateforme
- Manque d'habitude de déclaration par les médecins
- Refus des médecins de reconnaître les EI

- Peur des conséquences
- Le patient ne fait pas le lien entre le symptôme et le vaccin
- Mauvaise expérience avec déclaration effectuée dans le passé qui avait dû être retirée
- Pas de frein

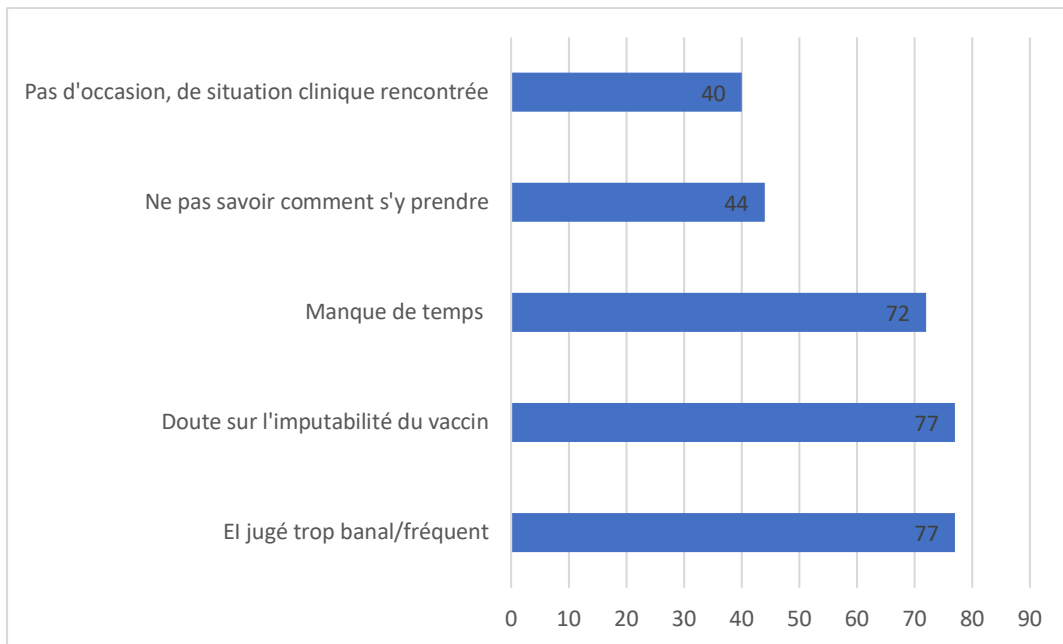


Figure 15: Freins à la déclaration d'EI des vaccins COVID-19

2. Face à une situation mettant en doute l'imputabilité du vaccin, que faites-vous/qu'avez-vous fait ?

45% (n=63) ont déclaré l'EI, et ce même s'il y avait un doute. 23% (n=32) ont décidé de ne pas déclarer. Enfin 32% (n=45) ne savaient pas quelle attitude adoptée. (figure 16)

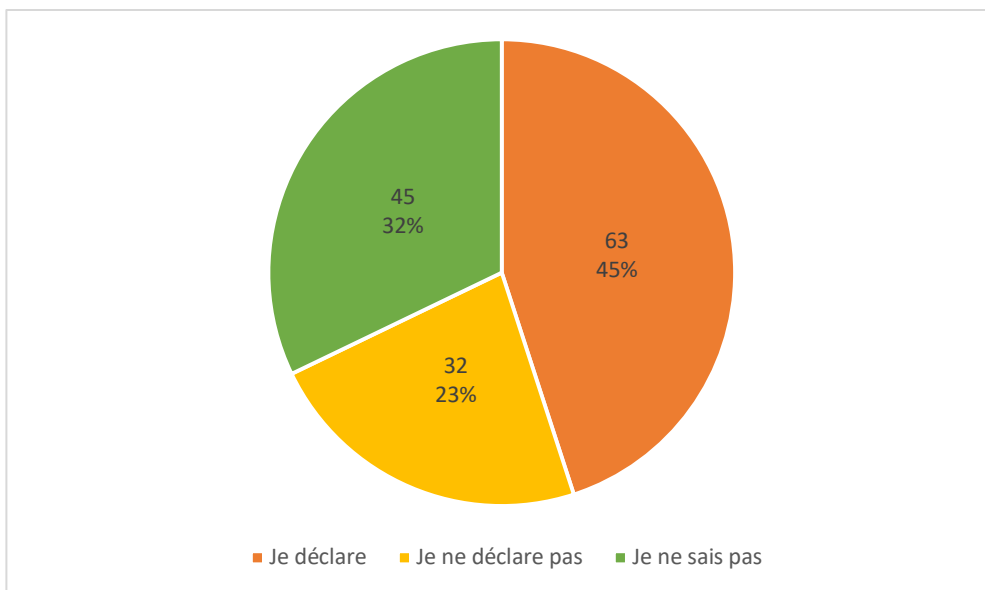


Figure 16: Effectif et pourcentage des médecins sur l'attitude adoptée face à un doute sur l'imputabilité du vaccin dans un EI

3. Combien de temps selon vous dure la procédure afin de déclarer l'EI ?

33% (n=46) estiment qu'il faut entre 5 et 10 minutes pour déclarer un EI. 26% (n=37) estiment qu'il faut entre 10 et 15 minutes, 18 % (n=25) moins de 5 minutes, et 12% (n=17) plus de 15 minutes. (figure 17)

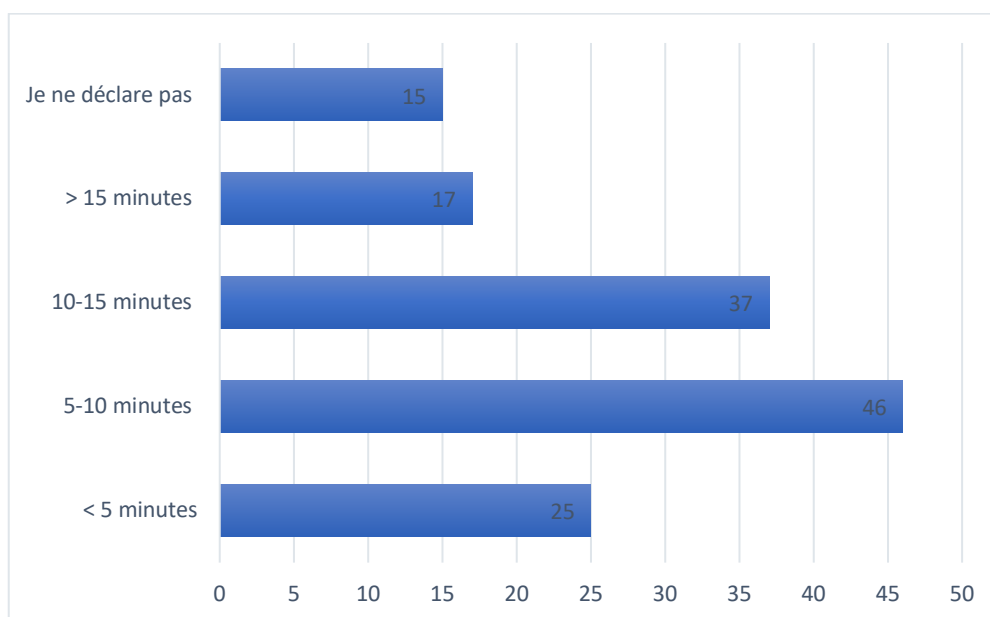


Figure 17 : Temps estimé par les médecins pour déclarer un EI

Le tableau 13 met en évidence le temps de déclaration estimé en fonction de l'âge et exclut les réponses « je ne déclare pas ». On remarque que plus l'âge augmente, plus les médecins estiment la procédure longue.

Par exemple le temps 5-10 minutes est estimé à 41% (n=29) chez les 25-40 ans, à 37% (n=12) chez les 40-60 ans, et à 23% (n=5) chez les plus de 60 ans.

Age	Temps estimé à déclarer	Effectif	Proportion (%)
25-40 ans (n=71)	< 5 minutes	19	27%
	5-10 minutes	29	41%
	10-15 minutes	15	21%
	> 15 minutes	8	11%
40-60 ans (n=32)	< 5 minutes	4	12,5%
	5-10 minutes	12	37,5%
	10-15 minutes	11	34%
	> 15 minutes	5	16%
> 60 ans (n=22)	< 5 minutes	2	9%
	5-10 minutes	5	23%
	10-15 minutes	11	50%
	> 15 minutes	4	18%

Tableau 13: Effectifs et pourcentage des médecins estimant le temps nécessaire pour déclarer un EI en fonction de l'âge

Lorsqu'on analyse les données de cette question avec les freins rapportés à la déclaration des EI de la question 13 (paragraphe E. 1), on remarque que parmi le délai < 5 minutes et 5-10

minutes, 24% ont coché le manque de temps ; pour le délai 10-15 minutes, ils sont plus nombreux avec 27% de réponses ; enfin pour le délai > 15 minutes, 47% ont avancé cette raison.

4. Selon vous, le questionnaire ci-joint afin de déclarer les IE, est clair ?

65% (n=91) estiment que le questionnaire est clair, contre 31% (n=43) qui pensent le contraire. 4% (n=6) n'ont pas d'avis (figure 18)

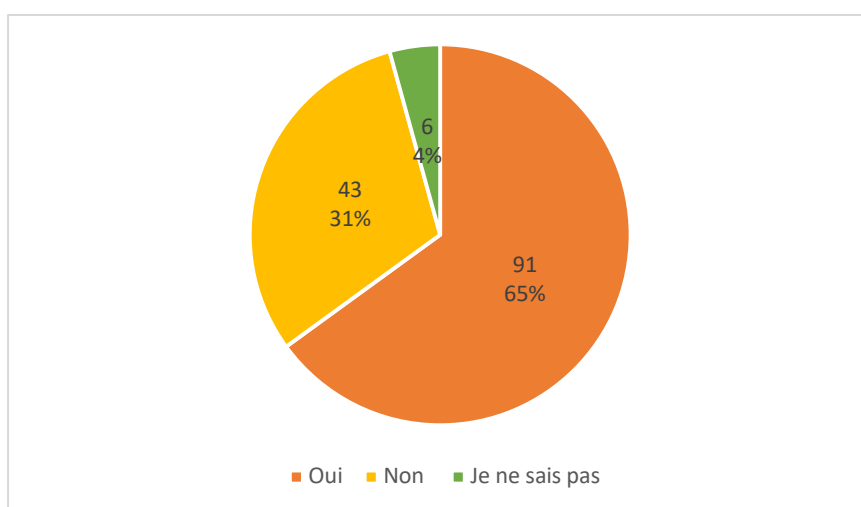


Figure 18 : Effectif et pourcentage des médecins estimant le questionnaire clair afin de déclarer les EI

Un test du khi2 a été réalisé pour cette question en fonction de l'âge selon le tableau 14 ci-dessous. Aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence entre la clarté du questionnaire estimé et l'âge.

Age/Clarté du questionnaire	oui	non	total
25-40	54	19	73
40-60	20	13	33
>60	17	11	28
Total	91	43	134

Khi 2=2,74 ; ddl=2 ; p=0,2543 ; alpha=0,05

Tableau 14 : tableau de calcul du khi 2 concernant l'estimation de la clarté du questionnaire et l'âge des médecins

F. Changement de comportement

1. Suite à la campagne de vaccination massive contre la COVID-19, estimez-vous être plus attentif aux EI des vaccins de manière générale ?

53% des médecins (n=75) déclarent ne pas avoir été impacté par la vaccination massive contre la COVID-19, contre 41% (n=57) qui se disent être dorénavant plus attentifs aux EI. (Figure 19)

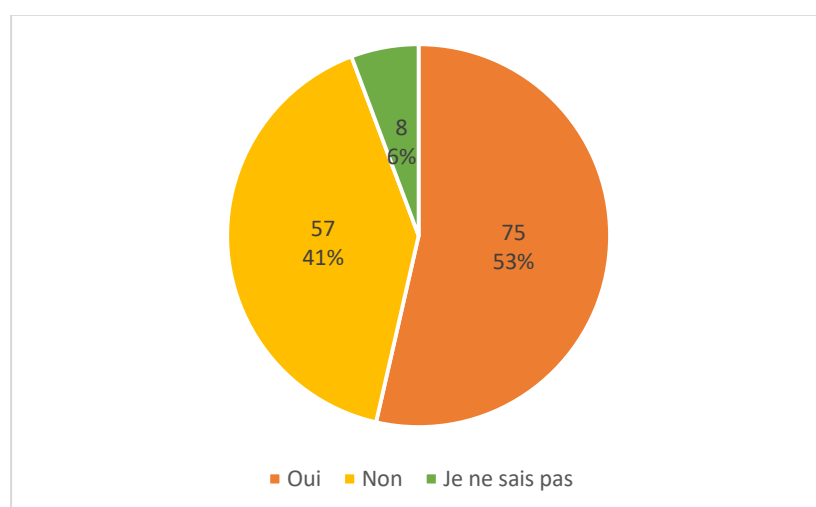


Figure 19 : Effectif et pourcentage des médecins en fonction de leur changement d'attention face aux EI des vaccins

Un test du khi2 a été réalisé pour cette question en fonction de l'âge selon le tableau 15 ci-dessous. Aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence entre le changement d'attention des médecins face aux EI des vaccins et leur âge. A noter que les réponses « Je ne sais pas » ont été enlevées afin de pouvoir réaliser le test.

Age/attention	oui	non	total
25-40	28	46	74
40-60	14	18	32
>60	15	11	26
total	57	75	132

Khi2=3,15 ; ddl=2 ; p=0,2075 ; alpha = 0,05

Tableau 15 : tableau de calcul du khi 2 concernant le changement d'attention face aux EI des vaccins et l'âge des médecins

2. Pensez-vous déclarer de manière plus systématique les EI des médicaments ?

47% (n=66) des médecins ne déclareront pas de manière plus systématique les EI des médicaments suite à l'épidémie de COVID-19. 29% (n=40) pensent au contraire déclarer davantage. 24% (n=34) n'ont pas su répondre (figure 20).

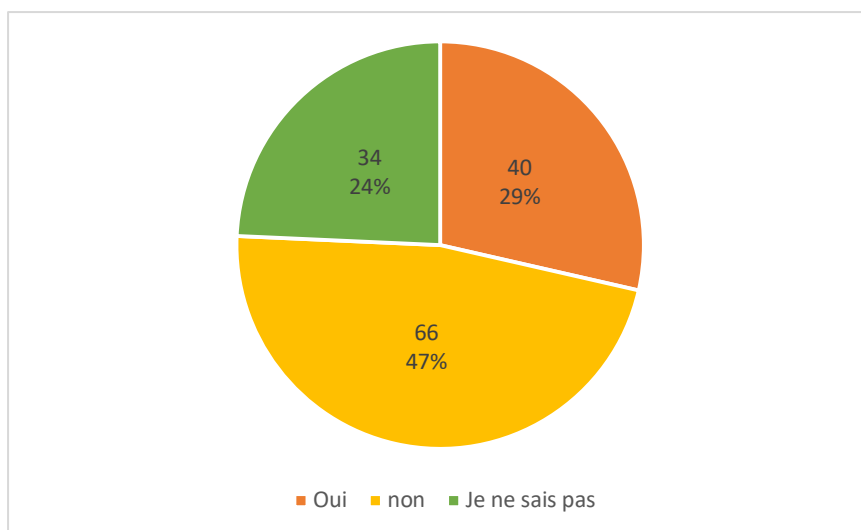


Figure 20: Effectif et pourcentage des médecins en fonction de l'influence de la campagne vaccinale COVID-19 sur la déclaration des EI des médicaments

Un test du khi2 a été réalisé pour cette question en fonction de l'âge selon le tableau 16 ci-dessous. Aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence entre l'influence estimée de la campagne vaccinal sur la déclaration des EI des médicaments et leur âge.

Age/influence campagne	oui	non	Je ne sais pas	total
25-40	20	39	17	76
40-60	13	12	10	35
>60	7	15	7	29
Total	40	66	34	140

Khi2=3,49 ; ddl=4 ; p=0,4796 ; alpha= 0,05%

Tableau 16 : tableau de calcul du khi 2 concernant l'influence de la campagne vaccinale COVID-19 sur la déclaration des EI et l'âge des médecins

IV. Discussion

A. Discussion sur la méthode

1. Limites de l'étude

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative, transversale et descriptive qui présente un faible niveau de preuve scientifique (grade C) (56) (annexe 2). Ce type d'étude a été choisi dans un but de praticité afin d'étudier la pratique des médecins généralistes. Une étude qualitative aurait pu apporter des réponses plus précises et individualisées, mais aurait été fastidieuse et n'aurait certainement pas permis d'obtenir autant de réponse.

b. Biais de sélection

La méthode d'échantillonnage est imprécise. Le questionnaire a été envoyé par mail aux médecins généralistes exerçant dans des centres de vaccination ou via l'URPS, ou enfin publié sur les réseaux. Son remplissage était basé sur du volontariat. Il y a de forte chance que les personnes ayant répondues au questionnaire étaient intéressées par le sujet ce qui correspondrait à un biais de volontariat. En effet, 92% des personnes qui ont répondues au questionnaire effectuent des vaccinations contre la COVID-19.

c. Biais de déclaration

L'enquête est déclarative et aucune conformité des déclarations ne peut être attestée. Aussi, un sujet interrogé peut inconsciemment orienter ses réponses pour « plaire » ou répondre à des recommandations de bonne pratique, ce qui correspond à un biais de désirabilité sociale. L'anonymisation des réponses permet de limiter ce sentiment chez le médecin participant mais le questionnaire en ligne peut lui, être source de doute sur cet anonymat.

d. Population étudiée

L'étude n'a pris en compte que la pratique des médecins généralistes. Il aurait été intéressant de visé tous les médecins (toute spécialité confondue), les paramédicaux et les pharmaciens. Cependant, l'échelle de diffusion aurait été tout autre pour une représentation optimale et significative de chaque domaine.

e. Représentativité des médecins interrogés

L'âge des médecins interrogés dans l'étude est évalué entre 25 et 40 ans pour 54,3%, entre 41 et 60 ans pour 25% et supérieur à 60 ans pour 20,7%. Les chiffres français des médecins inscrits à l'ordre actifs sont de 24,1% pour les moins de 40ans, et de 25,9% pour les plus de 60 ans en 2021 (57). Compte tenu de la non prise en compte des internes (non-inscrits à l'ordre) dans les chiffres nationaux annoncés, il est difficile de pouvoir comparer ces données.

Si les internes, au nombre de 10, sont retirés des effectifs, on retrouve un pourcentage de 50,8% pour la tranche d'âge de 25-40 ans. L'échantillon de notre population est donc plus jeune que la moyenne nationale. Cette tendance peut être expliquée par le fait que les internes et les médecins jeunes remplaçants sont plus sensibles à participer aux questionnaires de thèses. Également, un des mode d'envoi du questionnaire a utilisé le réseau social Facebook®, plus susceptible de toucher une population jeune.

Concernant le sexe des médecins réponders, dans notre étude la femme est majoritairement représentée à 58,6% contre une moyenne alsacienne située entre 40,1 et 45,6% (57). L'année 2021 est marquée par une féminisation des effectifs avec une part de femme passée de 40% à 49,8% (dont 58 % de femmes en primo inscription) (57).

Encore une fois, ces chiffres n'incluent pas la répartition des sexes des internes. Il semble important de signaler que dans notre étude, 9 des 10 internes ayant répondu sont des femmes, se conformant à la tendance globale de féminisation de la médecine dans les années à venir.

Pour ce qui est du type d'activité, 24,3% des médecins interrogés sont des remplaçants pour une moyenne alsacienne de 17 % (28,7% dans le Haut-Rhin et 5,3% dans le Bas-Rhin) et une moyenne nationale de 23,6% (nouveaux inscrits à l'ordre en 2021) (57)

La population de notre échantillon n'est pas strictement comparable à la population des médecins généralistes d'Alsace, et il semble difficile de pouvoir en tirer des conclusions. La comparaison est assez aléatoire et n'inclut pas exactement les mêmes données. Notre échantillon semble néanmoins plus jeune et féminin que la moyenne, mais avec un exercice comparable.

f. Puissance de l'étude

L'enquête comporte 146 réponses dont 6 ont été exclues. Au total, 140 réponses ont pu être analysées, ce qui représente 1,9% des internes en formation et médecins généralistes en Alsace. (En 2021, on décompte 349 internes en Alsace (58), 4700 médecins généralistes inscrits à l'ordre dans le Bas-Rhin et 2378 dans le Haut-Rhin en 2021 (57)).

2. Force de l'étude

Le COVID-19 est un sujet d'actualité, néanmoins on constate 2 ans après son apparition qu'il a déjà été traité de multiples façons, avec près de 600 thèses publiées et accessibles dans le catalogue Sudoc. Si de nombreux travaux se sont déjà intéressés aux vaccins concernant l'adhérence de la population (autant du côté des patients (59)(60) que du corps médical (61)), leurs conséquences dans certaines pathologies comme la sclérose en plaque (62) ou encore leurs efficacités sur le système immunitaire (63) ; très peu de publication ont été retrouvées sur la surveillance de ces vaccins.

Avec cette étude, nous espérons mettre en avant de nouvelles données sur la pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19 et étudier les rouages du processus

amenant les médecins généralistes à la déclaration des EI. Connaître l'habitude de déclaration ainsi que les modalités permettra peut-être d'envisager des pistes afin d'améliorer ce système de manière plus globale.

B. Discussion des résultats

1. Effets indésirables des vaccins contre la COVID-19

a. Recueil systématique des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19

Notre étude met en évidence que 59% des médecins interrogés cherchent à recueillir de manière systématique les EI des vaccins contre la COVID-19. Ce pourcentage montre l'implication des médecins généralistes dans le recueil des EI et prouve leurs rôles centraux dans le dépistage. La surveillance renforcée de ces vaccins a profondément mobilisé les médecins généralistes.

Toutefois, dans les 41% restants de non recueil, il est possible que le médecin soit passé à côté d'EI potentiels que le patient n'aurait pas exprimé spontanément, ce qui représenterait autant d'EI non déclaré.

Enfin, l'étude a mis en évidence un lien statistiquement significatif entre le recueil et l'âge : plus la tranche d'âge augmente, plus les médecins sont attentifs au recueil de ces EI. Les raisons pouvant expliquer ce phénomène peuvent être multiples : meilleure expérience professionnelle, sagesse de l'âge ... Quelques histoires marquantes vécues par le passé comme avec le médicament Médiator® ont également pu influencer leur prudence et majorer leur attention envers les données des firmes pharmaceutiques qui se doivent, comme toute entreprise, d'être rentables. (64)

b. Effets indésirables fréquents et attendus du vaccin COVID-19

La majorité des médecins interrogés (>3/4) ont reconnu comme EI fréquents et attendus la présence de : fièvre/frissons, céphalée, douleur au site d'injection et asthénie. Cependant ces items n'ont jamais obtenu 100% de réponses comme on aurait pu s'y attendre. Lorsqu'on se réfère à la RCP des vaccins (cf image 2 à 6), ces EI sont bien indiqués comme fréquents voir très fréquents, tout comme la présence de trouble digestif, qui n'a été coché que par 34% des médecins. Un manque d'information ou simplement d'attention lors de la réponse au questionnaire pourrait expliquer ces chiffres.

Également, de nombreux médecins ont répondu que l'embolie pulmonaire/thrombose (n=2), le zona (n=18), une douleur thoracique (n=17), une myocardite (n=1), l'apparition de trouble neurologique (n=1), ou rythmique (n=1) sont des EI fréquents et attendus. Ces réponses parfois isolées sont très surprenantes. La RCP des vaccins (cf image 2 à 6) classe ces EI comme peu fréquents, rares voir très rares. Ces nombreuses réponses incohérentes pourraient être justifiées par une mauvaise compréhension de la question voir une mauvaise interprétation du terme « fréquent » compris comme « possible ».

Ces données montrent que la classification des EI par les médecins généralistes n'est pas claire. Certains EI fréquents ont pu être considérés à tort comme non fréquents et inversement, avec comme impact possible des sous ou sur déclarations.

Enfin, les différents débats sur les vaccins et leurs EI comme les thromboses, péricardites, ou myocardites ont pu faire passer ces derniers comme fréquents du fait d'une surmédiation, alors qu'ils restaient exceptionnels.

c. Délais reliant l'EI au vaccin

Dans l'ensemble, les réponses sont assez variées. Certains relient l'EI sous tous les délais proposés (11%), d'autre seulement aux 3 premiers jours suivant l'injection (19%).

Pour une majorité (66%), l'EI peut être relié au vaccin sous un délai de 3 jours après l'injection. Inversement, 34% du panel pensent que les EI suivants les 3 premiers jours de l'injection ne sont pas reliés au vaccin. Or, certaines études parlent d'une apparition médiane des événements indésirables systémiques tels que fièvre, céphalée, asthénie, courbature de 1 à 2 jours après l'injection, et qui durent en moyenne 1 jour (65). Une autre étude parle d'une résolution en 3 jours après la vaccination de la majorité des effets indésirables locaux (94%) et généraux (93%) (66). Enfin, une étude effectuée en Jordanie interrogeant la population vaccinée a mis en évidence que pour 85% d'entre eux, les EI survenaient dans les 24 premières heures après l'injection (67).

Il semble important de notifier que les études parlant du délai entre la vaccination et l'apparition des symptômes ont été difficiles à trouver, avec peu de données à ce sujet.

Cette question montre aussi l'indécision des jeunes médecins. En effet, parmi les réponses « je ne sais pas », 65% ont entre 25-40 ans, 25% entre 40-60 ans et 10% ont plus de 60 ans. Cette indécision, évaluée dans notre étude à 14%, semble légitime au vu de l'absence de donnée disponible.

L'ensemble de ces éléments nous démontre que le manque d'informations délivrées aux professionnels et de données disponibles représentent un frein à la bonne déclaration des EI. Une standardisation de ces délais de la part des autorités savantes aurait pu faciliter la réflexion d'imputabilité du vaccin face à un symptôme.

2. Modalités de déclaration des EI

a. Habitudes de déclaration

Notre étude met en évidence que 38% des médecins généralistes ont déjà déclaré un EI en lien avec un médicament hors vaccin COVID-19. Une autre étude de thèse ne retrouvait dans son panel que 28% de médecins ayant déjà déclaré un EI (68). Au niveau du recensement national, le rapport d'activité de l'ANSM de 2020 montre que sur les 49 758 effets indésirables déclarés, seul 5,21% provenaient d'un médecin généraliste (52). Leur implication semble limitée en temps habituel. Une autre étude de 2018 montrait que 86 % des médecins généralistes interrogés avaient déclaré moins de deux EI durant toute leur carrière et seul 3% le faisaient plusieurs fois par an (69). Il est possible que notre étude souffre d'un biais de sélection au vu des chiffres annexes. Les médecins ayant tendance à déclarer ont davantage été intéressés et volontaires pour répondre à ce questionnaire.

Lorsqu'on compare les données de la question 5 et 8 du questionnaire (cf annexe 1), on constate que les médecins sont plus nombreux à avoir déclaré des EI en lien avec le vaccin (41%) que pour tout autre médicament (38%). En l'espace d'un an, plus de médecins ont déclaré des EI en lien avec les vaccins que sur l'ensemble de leur carrière et tout médicament confondu. L'étude de thèse de Guibert S appuie ces résultats en montrant une participation aux déclarations par les médecins généralistes de 29,2% pour les vaccins contre la COVID-19 (70), soit 5 fois plus que sur l'année 2020 (52).

Ces chiffres prouvent la vigilance des médecins accordée à ces nouvelles thérapeutiques et l'implication marquée de ces derniers dans la pharmacovigilance.

Également, lorsqu'on compare les données de la question 8 en fonction de la question 5, on remarque que les médecins ayant déjà déclaré un EI pour un médicament ont davantage tendance à déclarer les EI des vaccins COVID-19. Un test du khi2 appuie cette analyse en

montrant un lien statistiquement significatif. Il semble cohérent que les médecins ayant l'habitude de déclarer soient sensibles et impliqués dans la pharmacovigilance de ces nouveaux produits à surveillance renforcée.

b. Moyen de déclaration d'un EI

Le système de déclaration mis en place par Améli sur la plateforme de vaccination a bien fonctionné puisque c'est par cette voie que les médecins ont le plus déclaré avec 62% de réponse. Aussi, une large majorité des signalements, soit 85%, a été fait par internet. L'ère du numérique est ancré dans les mœurs et profite au service de pharmacovigilance.

Seul 8% des médecins ont laissé le patient déclarer : soit par implication volontaire de leur part, soit par méconnaissance. En effet dans une étude de thèse de 2019, 69,6 % des médecins généralistes ne savaient pas que les patients pouvaient déclarer (68). Cette ignorance porte préjudice à la pharmacovigilance, puisque les médecins n'informent pas leurs patients de cette possibilité, ce qui peut entraîner des sous déclarations d'EI.

Depuis 2011, les patients ont la possibilité de notifier eux-mêmes les EI. En 2014, une application gratuite est lancée « My eReport » (développée en partenariat avec le CHU de Lyon) pour permettre aux patients et aux professionnels de santé de déclarer de façon simple et rapide tout EI lié à un médicament directement à l'ANSM. De nombreuses études ont montré que les patients sont à l'origine d'un signalement plus précoce et fréquent, que la qualité de leurs notifications est similaire voire supérieure à celles des professionnels de santé (informations plus détaillées) et que les effets indésirables déclarés sont différents et complètent ceux des professionnels de santé (71).

Les patients ont toute leur place dans cette démarche de pharmacovigilance et ces derniers s'impliquent comme en atteste le rapport d'activité de l'ANSM de 2020 qui montre que 13,02 % des EI déclarés proviennent de leur part (52).

c. Type d'EI déclaré et son acteur

Moins de 5% des médecins pensent que les EI fréquents et attendus doivent être déclarés, ce qui montre une bonne compréhension de leur rôle dans la surveillance de ces vaccins avec une sélection éclairée des situations nécessitant une notification.

83% des médecins pensent qu'il faut déclarer les EI graves ayant nécessité une hospitalisation, et seulement 68% pour les EI graves ayant nécessité des gestes de réanimation ou un décès. Il est probable que plus les soins soient lourds, moins le médecin généraliste se sente impliqué dans la suite de la prise en charge. Il se repose alors sur une déclaration supposée faite par le praticien hospitalier. En effet, dans notre étude, 36% des médecins généralistes laissent le médecin hospitalier faire la déclaration lorsqu'il y a eu une hospitalisation, sans s'en assurer auprès d'eux, soit autant d'EI possiblement non déclarés si le médecin hospitalier raisonne de la même façon. Selon une étude de 2018, plus de 99% des EI graves ne sont pas déclarés en médecine générale (69).

Enfin, la moitié (49%) des médecins interrogés contacteraient le médecin hospitalier afin de convenir de qui déclarera. Cette solution semble être la meilleure afin de limiter la perte d'information et éviter le dédoublement des notifications.

d. Tendence à la déclaration d'un EI d'un vaccin plus qu'un autre ?

Les vaccins contre la COVID-19 ont été vivement discutés et source de débats depuis leurs apparitions sur le marché. La question 12 de notre questionnaire cherchait à savoir s'il existait un biais quelconque ayant influencé notre panel sur la déclaration d'EI d'un vaccin plus qu'un autre. Nos résultats montrent que pour 95% des médecins, il n'y a aucune différence.

Seul 7 médecins avouent avoir tendance à déclarer d'avantage les EI de vaccins en particulier, dont 6 visant le vaccin VAXZEVRIA du laboratoire AstraZeneca. Ce dernier, ayant initialement l'AMM pour toutes les personnes de plus de 18 ans, a vu restreindre son autorisation aux personnes de plus de 55 ans suite à des événements thromboemboliques et hémorragique rares chez les patients jeunes (72). Après cet épisode, il est possible que les médecins aient été plus vigilants et méfiants envers ce vaccin, avec création d'un biais de notoriété suite à la médiatisation de ses EI. Une étude de thèse réalisé par Guibert S, montre que le vaccin VAXZEVRIA présente des taux de demandes d'informations aux CRPV d'Occitanie-Est par les médecins généralistes quasiment trois fois supérieurs au taux d'injections relevés sur la même période (70).

Dans notre étude, cela touche une minorité du panel interrogé.

3. Obstacle à la déclaration

a. Freins potentiels à la déclaration

Notre étude montre que pour plus de la moitié des médecins (55%), le doute face à l'imputabilité du vaccin dans l'EI est un frein à la déclaration. Également, 55% n'ont pas déclaré car l'EI était jugé à caractère bénin ou trop fréquent. 51% estiment qu'ils n'ont pas le temps de le faire et 31% ne savent pas comment s'y prendre. Une personne avoue même avoir peur des conséquences.

Si l'on se rapporte aux résultats de différentes études, les causes de non-déclaration des effets indésirables semblent similaires : Sanglier J retrouvait en 2007 le caractère bénin des effets indésirables et le manque de temps (73) ; dans l'étude de Léro-Troublet en 2009, les causes étaient la bonne connaissance de l'effet iatrogène, son caractère bénin et la complexité de la déclaration (74) . Une autre étude de 2009 retrouvait l'absence de connaissance sur les moyens et l'absence d'information sur la nécessité de déclarer dans 95% des cas, suivi du manque de temps pour 77% des médecins (75).

D'autres arguments peuvent être mis en avant : absence d'intérêt pour la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie, méconnaissance de leurs enjeux, désir de confidentialité, peur d'avoir mal prescrit, manque de retour d'information, lassitude de rapporter des EI même graves, déjà connus ou crainte de rapporter des EI inattendus pouvant être considérés comme non crédibles par les pharmacovigilants (76)(77).

Différents axes d'améliorations peuvent être proposés afin de limiter ces freins et encourager les déclarations :

- meilleur enseignement des enjeux de la pharmacovigilance dans le cursus des études de médecine
- engagement des services hospitaliers en montrant l'exemple
- meilleure visibilité et accessibilité des CRPV
- informer les médecins sur les nouveautés des moyens de déclaration

Comme soulevé dans la question précédente, la médiatisation peut influencer notre pratique. Une médiatisation auprès des médecins sur le principe et le fonctionnement de la

pharmacovigilance permettrait peut-être d'optimiser leurs déclarations et indirectement celles des patients.

b. Attitude face au doute sur l'imputabilité d'un EI au vaccin

Le processus d'imputation d'un problème à un médicament s'inscrit dans un mécanisme général de gestion médical du risque médicamenteux. L'enjeu est collectif, où le système de pharmacovigilance est garant de la santé publique ; et individuel, où le médecin est confronté à la prescription de substance potentiellement néfaste pour ses patients (69).

Les médecins s'appuient sur des preuves et recommandations scientifiques construites à partir d'essais cliniques pour prescrire les médicaments. Afin d'imputer un EI à un médicament qui n'est ni attendu ni anodin, les médecins doivent accorder une légitimité à leur propre jugement, et oser inscrire une incertitude sur une connaissance scientifique partagée et établie. De ce point de vue, l'imputation ressemble à une transgression : transgression d'un savoir légitime avancé par l'industrie pharmaceutique et approuvé par les plus hautes instances décisionnaires en santé (69).

Également, la mise en lien entre un problème et un médicament se heurte à une inconnue qui n'est pas des moindres : le patient. Certains médecins auront tendance à imputer le problème au patient qui peut s'argumenter par une « fragilité » de sa part ou encore d'un manque de tolérance. Cette façon de penser peut être illustrée par le principe du « boomerang » : des situations où l'imputation est déviée du médicament pour retourner au patient (69).

Cet exercice met en difficulté de nombreux médecins et notre étude reflète ce problème. En effet, face à ce doute sur l'imputabilité des EI au vaccin, 23% ont décidé de ne pas déclarer l'EI et 32% ne savaient pas quoi faire, ce qui représente un risque de sous déclaration. Encore une

fois, l'absence d'information transmis par l'ANSM sur l'attitude à adopter dans ces cas représente un vrai frein à la déclaration.

A l'inverse, 45% de nos médecins interrogés affirment le contraire en déclarant même en cas de doute. Pour cette part de médecin, l'imputation n'est probablement pas une incertitude mais est vue comme une vigilance avec une déclaration qui n'est pas une transgression mais un devoir. Ces derniers s'impliquent dans la sécurité du médicament et ont confiance en leur capacité à jouer un rôle d'acteur de santé publique (69).

c. Temps estimé pour la procédure de déclaration

Notre étude montre que pour 1 médecin sur 3, le temps estimé nécessaire afin de déclarer un EI est de 5 à 10 minutes. Cette durée semble raisonnable en prenant compte la fréquence limitée de ces situations nécessitant une telle procédure.

Il a également été mis en évidence que plus les médecins estiment la procédure longue, plus ils avancent l'argument d'un manque de temps comme frein à la déclaration. La représentation que les médecins ont sur les démarches constitue un frein en elle-même.

Il serait judicieux d'informer correctement les médecins généralistes afin de peut-être « désacraliser » cette procédure qui, quand on sait comment s'y prendre, est relativement rapide et accessible à tous. C'est ce que le centre régional de pharmacovigilance de Caen-Normandie et l'Union régionale des médecins libéraux Normandie a tenté de faire en 2015 en créant une démarche simplifiée pour déclarer ces EI. Un doublement des déclarations par les MG de Caen Normandie a été mis en évidence l'année suivant sa mise en application (78).

Également en 2015, le réseau PharmacoMIP-MG (réseau de pharmacovigilance de la région Midi-Pyrénées en médecine générale) a été instauré afin de faciliter la déclaration des EI par

les médecins généralistes, ce qui a permis une hausse des déclarations avec pour chiffre de départ 287 en 2014, passé à 718 en 2015, puis à 777 en 2016 (79).

En 2014, une application à destination des médecins et des patients a été créée pour simplifier la déclaration des EI (71).

Au fur et à mesure des années, différents outils se sont développés afin de faciliter et accélérer les démarches de signalement. Ces améliorations ont pour objectif d'encourager et accroître la participation des médecins généralistes dans la surveillance des médicaments et ainsi investir pleinement leur rôle d'alerteur.

Par ailleurs, les données de cette question mis en rapport avec les différentes tranches d'âge montrent que plus l'âge augmente, plus le temps estimé pour déclarer un EI augmente. Cette tendance peut s'expliquer par un rapport plus familier avec les technologies pour les plus jeunes, qui se sentiront à l'aise et efficaces pour effectuer des démarches en ligne contrairement aux médecins plus âgés qui pourraient être confrontés à certaines difficultés informatiques.

d. Clarté du questionnaire

Une majorité de notre échantillon soit 65% considère que le questionnaire à remplir afin de déclarer les EI est clair. 31% pensent le contraire sans pouvoir en connaître les raisons. Il aurait été intéressant de creuser dans cette direction en les interrogeant sur les différents axes à améliorer et d'étudier leurs suggestions afin de faciliter leur déclaration. Ce manque de clarté pour 3 médecins sur 10 représente en lui-même un frein à la déclaration et une cause possible d'erreurs de déclarations.

4. Changement de comportement

41% des médecins interrogés se disent plus attentifs aux EI des vaccins depuis l'épidémie de COVID-19. La surmédiation de cette crise sanitaire et des différentes polémiques autour du vaccin a pu influencer une partie des médecins et modifier le regard porté aux autorités savantes. Un sentiment de méfiance a pu en découler, les incitant à être plus vigilants concernant cette classe pharmaceutique afin de sécuriser leurs prescriptions et ainsi protéger leurs patients.

Au contraire, ils ont pu constater, par ce processus de « surveillance renforcée », la rapidité d'intervention de l'ANSM et l'efficacité des mesures prises pour sécuriser l'utilisation des vaccins sur le marché. Ainsi a pu naître une volonté de s'inscrire dans une démarche de pharmacovigilance et d'être acteur à part entière de la Santé Publique de la population.

En effet, 29% de notre échantillon pense à l'avenir déclarer de manière plus systématique les EI des médicaments. En revanche, ce chiffre soulève un questionnement : pourquoi 41% se disent plus attentifs et seul 29% changeraient de comportement ? Cette différence pourrait correspondre à des médecins s'estimant déclarer déjà suffisamment, ou à d'autres qui ne souhaitent simplement pas s'investir davantage dans les démarches de pharmacovigilance.

Des nombreux travaux ont été publiés concernant l'impact du COVID-19 sur la pratique des médecins généralistes comme leur prescription ; leur organisation au sein du cabinet ; leur mode d'exercice ; leur revenu. Cependant, aucun travail ne semble avoir étudié l'impact de la crise sanitaire sur l'implication des médecins face à la pharmacovigilance des nouveaux médicaments sur le marché. Un travail de recherche à ce sujet pourrait apporter des réponses.

V. Conclusion

Face à l'expansion mondiale du SARS-CoV-2 et à la crise sanitaire que ce virus a engendrée, le monde scientifique s'est mobilisé afin d'élaborer des thérapeutiques efficaces pour y faire face. Avec la mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19, les médecins généralistes ont été massivement sollicités pour les recommander, les administrer et les surveiller.

L'objectif de ce travail a été de réaliser une enquête sur la déclaration des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 par les médecins généralistes en Alsace, en étudiant les modalités de déclaration, les freins potentiels, ainsi que les changements de comportement et de pratique qu'a pu avoir cette campagne vaccinale sur les médecins.

Cette étude montre l'existence de nombreuses incertitudes et freins chez les médecins généralistes répondants. Si la majeure partie dépiste les effets indésirables, ces derniers ne sont pas toujours bien considérés dans leur fréquence, ce qui peut entraîner des erreurs de déclaration. Il en est de même pour le délai et pour l'imputabilité entre l'effet indésirable et la vaccination, les réponses varient de manière importante entre les différents médecins interrogés.

À cela s'ajoute de multiples obstacles à la déclaration tels que le manque de temps, l'absence de formation à la déclaration, déjà évoqués dans d'autres études. Toutefois, le système de pharmacovigilance a su s'adapter au fil du temps, notamment avec la dématérialisation des démarches, permettant de faciliter et majorer les signalements. Les résultats de notre étude illustrent cette évolution avec une prévalence nette des déclarations en ligne.

De même, nous avons pu constater l'efficacité de la communication institutionnelle ou publique concernant l'importance de la déclaration des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19, le pourcentage de médecin ayant déclaré un effet indésirable d'un vaccin étant élevé par rapport aux autres médicaments. Néanmoins cette donnée souffre probablement d'un biais d'intérêt chez les médecins ayant répondu au questionnaire.

Par ailleurs, l'épidémie de COVID-19 et sa campagne vaccinale ont impacté la vigilance des médecins généralistes envers les médicaments, avec près de la moitié qui estime avoir changé sa pratique. L'efficacité du système de pharmacovigilance a été démontré, encourageant probablement les acteurs de première ligne à y contribuer davantage.

Pour finir, malgré la modification des pratiques suite à cette campagne de vaccination, il semble évident, face à ces données, qu'il existe de nombreux faisceaux d'amélioration comme la formation des professionnels, le développement des moyens de déclaration ou la valorisation du rôle du patient dans la démarche de signalement.

VU
Strasbourg, le 7.10.2022
Le président du jury de thèse
Professeur JEAN STILAN

VU et approuvé
Strasbourg, le 26 OCT. 2022
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Maladie et Sciences de la Santé
Professeur JEAN STILAN



VI. Annexes

Annexe 1 : Questionnaire

La déclaration des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 par les médecins généralistes alsaciens

Actuellement interne en 5ème semestre de médecine générale, je prépare ma thèse sur la vaccination et plus précisément sur la déclaration de ses effets indésirables (EI).

Nous sommes nombreux à avoir vacciné au cabinet ou en centre de vaccination, et ainsi avoir été soumis aux multiples effets indésirables déclarés par les patients ou observés par nous-même.

Ce questionnaire a donc pour but de recueillir les pratiques des médecins généralistes alsaciens, installé ou remplaçant, face à des effets indésirables potentiellement imputables à une vaccination contre la COVID-19. Y répondre vous prendra 4-5 minutes.

Les données sont recueillies de manière anonyme et demeureront strictement confidentielles.

Merci pour votre aide, CHRETIEN Justine

1. Pratiquez-vous la vaccination contre la COVID-19 ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, en cabinet de groupe
- Oui, en cabinet seule
- Oui, en centre de vaccination
- Non

2. Vous êtes médecin :

Une seule réponse possible.

- Remplaçant
- Installé
- Autre : _____

3. Quel âge avez-vous ?

Une seule réponse possible.

- 25-40 ans
- 41-60ans
- 60 ans

4. Vous êtes ?

Une seule réponse possible.

Une femme

Un homme

5. Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable (EI) lié à un médicament (hors vaccin covid) ?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

6. Lors de vos consultations, cherchez-vous à recueillir de manière systématique les effets indésirables potentiels lié à la vaccination covid chez vos patients vaccinés ?

Une seule réponse possible.

oui

Non

Je ne sais pas

7. Quels sont selon vous les EI fréquents et attendus suite à la vaccination covid ?

Plusieurs réponses possibles.

Frissons/fièvre

HTA

Douleur au site d'injection avec réaction localisée

céphalée

Trouble digestif

Zona

Adénopathie

Asthénie

Douleur thoracique

Autre : _____

8. Avez-vous déjà déclaré des EI potentiellement lié à une vaccination covid ?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

9. Si oui, par quel moyen l'avez-vous fait ?

Plusieurs réponses possibles.

- Via la plateforme de vaccination
- Amélie Par téléphone
- Via le site signalement-santé.gouv directement
- J'ai laissé le patient déclarer
- Je n'ai pas déclaré

10. Quels sont les EI que vous déclareriez suite à la vaccination covid ?

Plusieurs réponses possibles.

- EI fréquents attendus : céphalée, trouble digestif, fièvre, adénopathie
- EI fréquents attendus mais jugé trop persistant dans le temps
- EI peu graves mais non attendus : perturbation du cycle menstruel, zona
- EI graves ayant nécessité une hospitalisation
- EI graves ayant nécessité des gestes de réanimation ou entraînant un décès
- Je ne déclare pas
- Autre :

11. En cas d'EI ayant nécessité une hospitalisation, quelle attitude adopteriez-vous ?

Une seule réponse possible.

- Je laisse le médecin de l'hôpital faire la déclaration, sans m'en assurer
- Je fais la déclaration sans contacter le médecin de l'hôpital
- Je contacte le médecin de l'hôpital pour convenir de qui déclarera
- Autre :

12. Seriez-vous enclin à déclarer les EI d'un vaccin plus qu'un autre ? Lequel ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, le vaccin COMINARTY, Pfizer-BioNTech
- Oui, le vaccin Moderna
- Oui, le vaccin Oxford, AstraZeneca (ou Vaxzevria)
- Oui, le vaccin Janssen, Johnson & Johnson
- Non

13. Quels sont selon vous les freins potentiels à la déclaration des EI du vaccin covid par les médecins ?

Plusieurs réponses possibles.

- Pas d'occasion/de situation clinique rencontrée
- Manque de temps
- EI jugé trop banal/trop fréquent
- Ne pas savoir comment s'y prendre
- Doute sur l'imputabilité du vaccin
- Autre : _____

14. Face à une situation mettant en doute l'imputabilité du vaccin, quelle attitude avez-vous adopté/adopteriez vous?

Une seule réponse possible.

- J'ai déclaré
- Je n'ai pas déclaré
- Je ne sais pas

15. Sous quels délais reliez-vous l'EI à la vaccination ?

Plusieurs réponses possibles.

- 0-72h
- 3J-7J
- 7J-15J
- >15J
- Je ne sais pas

16. Combien de temps, selon vous, dure la procédure pour déclarer un EI ?

Une seule réponse possible.

- < 5 minutes
- 5-10 minutes
- 10-15 minutes
- 15 minutes
- Je ne déclare pas

17. Selon vous, le questionnaire à remplir afin de signaler les EI est claire et facile à compléter ? (ci-joint le questionnaire)

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Aide à la déclaration : Modèle de formulaire

Ce modèle vous permet de préparer LA SAISIE EN LIGNE de votre déclaration.

Vous êtes : PROFESSIONNEL_SANTE

Vous souhaitez déclarer : PHARMACOVIGILANCE

Vos informations personnelles	
Profession / Qualité	
Complément profession	
Nom	
Prénom	
Téléphone	
Adresse électronique	
Nom de l'établissement ou de l'organisme	
Adresse postale	
Code postal / Commune	
Informations sur la personne exposée	
Nom (3 premières lettres)	
Prénom (première lettre)	
Sexe	
Date de naissance ou âge (réel ou estimé)	
Coordonnées de contact	
Antécédents du patient	
Poids (réel ou estimé)	
Taille (réelle ou estimée)	
Grossesse	
Date des dernières règles	

Terme au moment du début de la prise du médicament/ou du vaccin	
Traitements pris par le sujet vacciné	
Est-ce que la personne est considérée comme à risque de développer une forme sévère de la maladie COVID-19?	
Merci de préciser	
Est-ce que la personne a eu la Covid-19?	
Est-ce que la personne a été testée?	
Date du test	
Médicament / vaccin concerné 1	
Est-ce qu'il s'agit d'un vaccin?	
Nom	
Type de médicament	
Numéro de lot	
Numéro de lot	
Voie d'administration	
Si autre, veuillez préciser	
Injection concernée	
Site d'injection	
Date d'injection	
Posologie	
Début d'utilisation	
Fin d'utilisation	
Indication	
Service	
Pharmacie	
Si la déclaration concerne un nouveau-né	
Comment le nouveau-né a-t-il absorbé les médicaments ?	
Trimestre de grossesse durant lequel le médicament a été reçu	
Si disponible, indiquer la date des dernières règles	
Date et lieu de survenue de l'effet	

Date de survenue	
Si vous ne connaissez pas précisément la date de survenue, indiquez la période approximative de survenue	
Si l'effet indésirable est immédiat, précisez le délai	
Durée de l'effet	
Département de survenue	
Nature et description de l'effet	
Description de l'effet indésirable	
Prise en charge / Gravité	
Précision(s)	
Evolution	
Autres informations	
Joindre un document (fichier, photographie... de type Png, Jpeg ou Pdf - maximum 10 Mo)	

18. Suite à la campagne de vaccination massive contre la covid-19, estimez-vous être plus attentif aux effets indésirables des vaccins de manière générale ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

19. Dorénavant, pensez-vous déclarer de manière plus systématique les EI des médicaments ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Annexes 2 : niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique (56)

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

VII. Bibliographie

1. Ameli. Chiffres clés en France — Data vaccin Covid [En ligne]. Disponible sur : <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/synthese>. Consulté le 26 août 2022
2. Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 23 déc 2020 ; 26(1):39-64.
3. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 8 mai 2020 ; 43(4):328-33.
4. Chafekar A, Fielding B. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*. 24 févr 2018 ; 10(2):93-115
5. Singh D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*. 16 avril 2021 ; 53(4):537-47.
6. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. Mars 2021 ; 61(3):180-202.
7. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data* [En ligne]. Disponible sur : <https://ourworldindata.org/covid-deaths>. Consulté le 2 novembre 2022
8. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 17 sept 2020 ; M20-5008.
9. Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, Kerneis S, Lescure F, Lucet JC. Airborne contamination of COVID-19 in hospitals: a scoping review of the current evidence [En ligne]. 2020. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.09.20191213v1.full.pdf+html>. Consulté le 26 août 2022.
10. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir*. Janv 2019 ; 36(1):74-81.
11. Question santé ASBL. L'histoire de la vaccination [En ligne]. 2020. Disponible sur : <https://www.vaccination-info.be/histoire-de-la-vaccination>. Consulté le 10 novembre 2021
12. CHU de Montpellier. La Variole [En ligne]. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-variole>. Consulté le 10 novembre 2021.
13. CHU de Montpellier. Pasteur et le concept d'atténuation [En ligne]. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/pasteur-et-le-concept-dattenuation>. Consulté le 10 novembre 2021.

14. Abdolmohammadi A. Chapitre 1 : la technologie de l'ADN recombinant [En ligne]. 2016. Disponible sur : <http://brussels-scientific.com/?p=7179>. Consulté le 31 août 2022.
15. Gouvernement du Canada. Le long chemin vers les vaccins à ARNm - IRSC [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://cihr-irsc.gc.ca/f/52424.html>. Consulté le 30 mai 2022.
16. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Front Immunol*. 27 mars 2019 ; 10:594.
17. Launay O. Covid-19, perspectives vaccinales [En ligne]. 2020 sept 11. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/Media/jni2020/st18-04-covid-launay.mp4>. Consulté le 31 mai 2022.
18. Picard C. Immunité et défenses anti-infectieuses. *Rev Prat*. 2007 ; 57(14):1639-1644
19. Fabien N. L'immunité innée: la réaction inflammatoire [En ligne]. 2017. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=LwaxRva5J68>. Consulté le 17 novembre 2021.
20. Inserm - Au coeur des organes : L'immunité adaptative [En ligne]. 2016. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=TVoqiqwtbsA>. Consulté le 17 novembre 2021.
21. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *The Lancet*. Juin 2001 ; 357(9270):1777-89.
22. Swissmedic - Le fonctionnement d'un vaccin à vecteur [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://vimeo.com/509728154>. Consulté le 31 mai 2022.
23. Swissmedic - Le mécanisme des vaccins à protéines [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://vimeo.com/515221987>. Consulté le 31 mai 2022.
24. Sanofi – Comment fonctionne un vaccin à protéine recombinante ? [En ligne]. 2022. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=1KKb_A04sFU. Consulté le 31 mai 2022.
25. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. Avr 2018 ; 17(4):261-79.
26. Swissmedic - Le fonctionnement d'un vaccin à ARNm [En ligne]. 2020. Disponible sur : <https://vimeo.com/492781484>. Consulté le 31 mai 2022.
27. Beytout J. Vaccinations. *Rev Prat*. Févr 2018 ; 68:63-72.
28. Nobile C. Les vaccins à ARNm en 5 questions [En ligne]. Janvier 2021. Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/les-vaccins-arnm-en-5-questions>. Consulté le 29 novembre 2021.
29. La revue du praticien. Vaccin Moderna versus Pfizer, quelles différences en pratique ? [En ligne]. Janvier 2021. Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/vaccin-moderna-versus-pfizer-quelles-differences-en-pratique>. Consulté le 29 novembre 2021.

30. VIDAL - Premier vaccin contre la COVID19 disponible en France : COMIRNATY, en pratique [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/26442-premier-vaccin-contre-la-covid-19-disponible-en-france-comirnaty-en-pratique.html>. Consulté le 19 janvier 2022.
31. Zagdoun B. Mauricette M., la première personne vaccinée en France contre le Covid-19, avait-elle donné son consentement ? [En ligne]. 28 décembre 2020 ; Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/mauricette-m-la-premiere-personne-vaccinee-en-france-contre-le-covid-19-avait-elle-donne-son-consentement_4236401.html. Consulté le 19 janvier 2022.
32. Ministère de la santé et de la prévention. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://www.valid.social-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale>. Consulté le 30 mars 2022.
33. Haute Autorité de Santé. COVID -19 : La HAS favorable à l'ouverture de la vaccination sans obligation aux enfants de 5 à 11 ans [En ligne]. Décembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306399/fr/covid-19-la-has-favorable-a-l-ouverture-de-la-vaccination-sans-obligation-aux-enfants-de-5-a-11-ans. Consulté le 11 janvier 2022.
34. Comirnaty education. Accueil | RTU MA Template [En ligne]. Disponible sur : <https://www.comirnatyeducation.fr>. Consulté le 31 mai 2022.
35. Mes vaccins. Spikevax - COVID 19 Vaccine Moderna [En ligne]. 2022. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/656-spikevax-covid-19-vaccine-moderna>. Consulté le 11 janvier 2022.
36. Haute Autorité de Santé. Covid-19 : la HAS précise la place de Spikevax® dans la stratégie vaccinale [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale. Consulté le 11 janvier 2022.
37. VIDAL - SPIKEVAX : AMM européenne et cadre d'utilisation français restreint. [En ligne]. 16 nov 2021. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28226-spikevax-amm-europeenne-et-cadre-d-utilisation-francais-restreint.html>. Consulté le 19 janvier 2022.
38. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. ACS Nano. 9 oct 2020; 14(10):12522-12537
39. Mes vaccins. Vaxzevria - COVID 19 Vaccine Astrazeneca. [En ligne]. 2022. Disponible sur : <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca>. Consulté le 19 janvier 2022.
40. VIDAL - COVID 19 vaccine AstraZeneca : focus sur les modalités pratiques et logistiques [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/26591-covid-19-vaccine-astrazeneca-focus-sur-les-modalites-pratiques-et-logistiques.html>. Consulté le 20 janvier 2022.

41. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2 [En ligne]. Juillet 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3277121/fr/avis-n-2021-0047/ac/seesp-du-8-juillet-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-adaptation-de-la-strategie-vaccinale-devant-l-emergence-de-variants-du-sars-cov-2. Consulté le 20 janvier 2022.
42. Mes vaccins. COVID 19 Vaccine Janssen [En ligne]. 2022. Disponible sur : <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/666-covid-19-vaccine-janssen>. Consulté le 20 janvier 2022.
43. VIDAL. COVID19 : arrivée imminente du vaccin NUVAXOVID en ville [En ligne]. 2022. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28847-covid-19-arrivee-imminente-du-vaccin-nuvaxovid-en-ville.html>. Consulté le 1^{er} juin 2022.
44. Mes vaccins. Nuvaxovid [En ligne]. 2022. Disponible sur : <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/667-nuvaxovid>. Consulté le 1^{er} juin 2022.
45. ANSM. Vaccin - Covid-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva>. Consulté le 7 septembre 2022.
46. Mes vaccins. VIDPREVTYN [En ligne]. 2022. Disponible sur : <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/685-vidprevtyn>. Consulté le 7 septembre 2022.
47. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. *Therapies*. Avr 2016 ; 71(2):123-128.
48. Montastruc P, Bagheri H. 1950 Les prémices de la pharmacovigilance. *Prescrire*. Mars 1997 ; 17(171):223-224.
49. Collège national de pharmacologie médicale. La pharmacovigilance [En ligne]. 2022. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/30-pharmacovigilance/111-pharmacovigilance>. Consulté le 9 mars 2022.
50. Becuwe GCD. Pharmacovigilance post-commercialisation et médicaments sous surveillance renforcée : exemple du TYSABRI® (Natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaque. Thèse d'exercice. Université Aix marseille; 2019, 154 p.
51. CRPV de Bourgogne et Franche-Comté. Historique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/historique/>. Consulté le 9 mars 2022.
52. ANSM. Rapport d'activité 2020 [En ligne]. 2020. Disponible sur : <https://ansm-rapport-annuel.fr/.2020>. Consulté le 28 juillet 2022.
53. Nobile C. Vaccins Covid : il ne faut pas déclarer tous les effets indésirables ! [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/vaccins-covid-il-ne-faut-pas-declarer-tous-les-effets-indesirables>. Consulté le 3 novembre 2021.

54. Crommelynck S. Pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19 : Retour sur 1 an d'expérience [En ligne]. 4 février 2022. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/journees-du-groupe-vp/vaccins-covid-4fev2022/spilf-4fev2022-vaccins-covid-pharmacovigilance-vaccinale-scrommelynck.pdf>. Consulté le 1^{er} juin 2022.
55. ANSM. Effets indésirables liés aux vaccins autorisés contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/effets-indesirables-lies-aux-vaccins-autorises-contre-la-covid-19-ce-quil-faut-savoir>. Consulté le 7 septembre 2022.
56. HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [En ligne]. Avril 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux. Consulté le 20 septembre 2022
57. Ordre nation des médecins. Atlas de la démographie médicale en France - situation au 1er janvier 2021 [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/conseil-national-lordre-medecins>. Consulté le 26 juillet 2022.
58. ARS. Les stages et l'internat [En ligne]. 2021. Disponible sur : <https://www.grand-est.paps.sante.fr/les-stages-et-linternat-11>. Consulté le 26 juillet 2022.
59. Privé F. La vaccination anti-COVID-19 en France entre février et juin 2021 : état des lieux dans la population générale et auprès des professionnels de santé. Thèse de médecine. Université de Bourgogne ; 2022, 79 p.
60. Favrelière E. L'hésitation vaccinale française face à la covid-19. Thèse de médecine. Université de Montpellier. 2022, 90 p.
61. Luciani PF. L'acceptation de la vaccination contre la covid-19 chez les salariés du CHU de Nice. Thèse de médecine. Université Côte d'Azur ; 2021, 46 p.
62. Martinez M. Sclérose en plaques et vaccination contre la covid-19. Thèse d'exercice. Université Paul Sabatier de Toulouse ; 2021, 113 p.
63. Amen A. Stratégies vaccinales anti-SARS-CoV-2 : évaluation de l'immunogénicité de deux candidats vaccinaux. Thèse de médecine. Université Grenoble Alpes ; 2022, 188 p.
64. Frachon I. Benfluorex (Mediator®), notre vigilance en question. Presse Médicale. Mai 2011 ; 40(5):459-461.
65. Center for Disease Control and Prevention. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events [En ligne]. 2022. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>. Consulté le 20 septembre 2022.
66. Riad A, Pokorná A, Klugarová J, Antalová N, Kantorová L, Koščík M, et al. Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccines among Young Adults (18–30 Years Old): An Independent Post-Marketing Study. *Pharmaceuticals*. 15 oct 2021;14(10):1049.

67. Hatmal MM, Al-Hatamleh MAI, Olaimat AN, Hatmal M, Alhaj-Qasem DM, Olaimat TM, et al. Side Effects and Perceptions Following COVID-19 Vaccination in Jordan: A Randomized, Cross-Sectional Study Implementing Machine Learning for Predicting Severity of Side Effects. *Vaccines*. Juin 2021 ; 9(6):556.
68. Eymard A. Connaissance par les médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais de la notification des effets indésirables médicamenteux par les patients. Thèse de médecine. Université de Lille ; 2019.
69. Hardy AC. Oser l'incertain. L'imputation des effets indésirables médicamenteux. *Anthropol Santé Rev*. [En ligne]. 3 novembre 2019. Disponible sur : <https://journals.openedition.org/anthropologiesante/4777>. Consulté le 22 septembre 2022.
70. Guibert S. Étude des déclarations d'effets indésirables et des demandes de renseignements concernant la vaccination contre la COVID-19 adressées par les médecins généralistes au centre régional de pharmacovigilance d'Occitanie-Est. Thèse de médecine. Université de Montpellier-Nîmes; 2021, 122 p.
71. Touche C. Déclaration des effets indésirables via une application par les patients : état des lieux trois ans après. *Rev d'Épidémiologie Santé Publique*. 1 juin 2017 ; 65(3):117-118.
72. Haute Autorité de Santé. Covid-19 : la HAS recommande d'utiliser le vaccin d'AstraZeneca chez les 55 ans et plus [En ligne]. Mars 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244305/fr/covid-19-la-has-recommande-d-utiliser-le-vaccin-d-astrazeneca-chez-les-55-ans-et-plus. Consulté le 22 septembre 2022.
73. Sanglier J. La déclaration des effets indésirables médicamenteux en médecine générale. Étude descriptive sur une période de trois mois évaluant l'intérêt d'une fiche de déclaration simplifiée. Thèse de médecine. Université de Nice ; 2007, 72 p.
74. Léro-Troublet B. Le patient, son médecin généraliste et l'effet indésirable médicamenteux. A propos de 153 cas de patients déclarant un effet indésirable médicamenteux. Thèse de médecine. Université de Toulouse III ; 2009.
75. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégau B, Moride Y, Vega T, Arias LHM. Under-reporting of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2 sept 1998 ; 54(6):483-488.
76. Grange JC. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Therapies*. Mai 2012 ; 67(3):237-242.
77. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 ; 60(6):653-658.
78. Humbert X, Chrétien B, Sassier M, Coquerel A, Alexandre J, Fedrizzi S. Évaluation d'un nouvel outil en pharmacovigilance : la déclaration simplifiée en ligne pour les médecins généralistes. *Santé Publique*. 2018 ; 30(2):225-232.

79. Driot D, Figuet L, Birebent J, Coste S, Durrieu G, Jacquot J, et al. Satisfaction des médecins généralistes d'un réseau d'aide à la déclaration de pharmacovigilance PharmacoMIP-MG. *Therapies*. Déc 2018 ; 73(6):483-493.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : CHRÉTIEN Prénom : Justine

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale : 

à Schiltigheim, le 04/10/22

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Résumé :

Face à l'expansion mondiale du SARS-CoV-2 et à la crise sanitaire que ce virus a engendrée, le monde scientifique s'est mobilisé afin d'élaborer des thérapeutiques efficaces pour y faire face. Ainsi de nouveaux vaccins ont été développés et sont apparus sur le marché début de l'année 2021. Ces techniques novatrices ont suscité de nombreuses interrogations, notamment en termes d'effets indésirables. Il a donc été rapidement indispensable de pouvoir documenter ces effets indésirables afin de renforcer la sécurité de ces nouveaux produits.

L'objectif de ce travail a été de réaliser une enquête auprès des médecins généralistes d'Alsace sur la déclaration des effets indésirables signalés suite à la vaccination COVID-19. Elle analyse la recherche, la définition, la déclaration des effets indésirables inattendus par rapport aux vaccins contre la COVID-19, ainsi que les changements de comportement et de pratique qu'a pu avoir cette campagne vaccinale sur les médecins.

Pour cela, une étude quantitative descriptive à l'aide d'un questionnaire a été réalisée auprès des médecins généralistes installés et remplaçants d'Alsace.

Au total, 140 réponses ont été analysées. Il est mis en évidence que 59% des médecins interrogés cherchent à recueillir de manière systématique les effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 avec 41% qui en ont déjà déclaré. 55% estiment que le doute sur l'imputabilité du vaccin envers un effet indésirable représente un frein à la déclaration. Par ailleurs, 85% du panel font les démarches en ligne afin de déclarer un effet indésirable.

Au total, les résultats montrent que si pour la majorité des médecins les effets indésirables sont dépistés, il persiste de nombreuses incertitudes et freins à la déclaration de ces effets indésirables. L'imputabilité du vaccin par rapport à un symptôme et le délai d'apparition de ce dernier reste un obstacle majeur pour les médecins. La communication institutionnelle publique et la facilitation des démarches en ligne ont permis d'encourager les déclarations et réduire ces freins. Concernant la pratique des médecins, celle-ci a été impactée en renforçant leur vigilance envers les médicaments pour près de la moitié d'entre eux. De nombreux axes d'amélioration sont encore possibles afin de favoriser l'implication des médecins généralistes dans la pharmacovigilance tels que la formation à la déclaration ou encore la réalisation d'études sur l'imputabilité entre un symptôme et un médicament.

Rubrique de classement : Médecine générale

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination, vaccins, surveillance, effets indésirables, pharmacovigilance, signalement, médecin généraliste, déclaration

Président : Professeur HANSMANN Yves (PU-PH)

Assesseurs :

Dr SCHMITT Yannick (MCU-PH)

Dr KAYSER Damien (Praticien Contractuel), directeur de thèse

Adresse de l'auteur : 21 rue des chasseurs 67300 SCHILTIGHEIM