
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 254

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

Diplôme d'État
mention médecine générale

PAR

Licinio Paolo

Né le 26/09/1991

Parcours de soins, opinions des médecins généralistes concernant les anticorps monoclonaux
contre le SARS-CoV-2 et expérience à la cellule régionale ARS

Président de thèse : Professeur HANSMANN Yves

Directeur de thèse : Professeur GOTTENBERG Jacques-Eric

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 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 M0013 / P0172	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0038	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0036	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopède traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0018 / P0220	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXI / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 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 P0054	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0058	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0175	NRP0 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emanuel P0062	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0068	NRP0 NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	- IRI - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Abdon P0062	RP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	56.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 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 P0065	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	60.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0070	NRP0 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERDALE Alessio P0194	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISHER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Créventau	49.06 Médecine Physique et Réadaptation
JALSAC Benoit P0076	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MORIEL Laurence P0201	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. I/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Roman P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0155	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M008 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie • Service Imagerie II - Neuro-radiologie, Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0135	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service d'Hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0252	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie • Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 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 P0092	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0152 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire • Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0196	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Opéculculaire et Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	52.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSCHER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-venérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie • Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGIMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0259	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0181	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Unité de Sérologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MALVIEUX Laurent P0192	NRP0 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
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0252	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alan M0087 / P0223	NRP0 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 P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0157	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire, EA7295 / Fac.	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0158	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOLLIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil • Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzié Jaspéts P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie - Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR • Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickaël P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0183	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0255	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences 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 PERRETTE Silvana P0117	NRP0 NCS	- Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 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 P0119	CDp	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie , Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie , Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicales/Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et Nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Fr RAULL Jean-Sébastien P0125	NRP0 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	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMOND Jean-Marc P0126	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Fr RICCI Romeo P0127	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0204	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0012	NRP0 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Anouk P0183	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHROEDER Carmen P0160	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBLIA Jean P0146	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VELLON Francis P0166	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	- Pôle de Génétique - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Génétique et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0007	NRP5 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chimie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP5 CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	48.01 Neurologie

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

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CapI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPs (Responsable de Pôle) ou NRP5 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surcroissance universitaire jusqu'au 31.08.2018

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

(5) En surcroissance universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(6) 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	NRP5 CS	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMC - Service de Soins palliatifs / NHC	48.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	- Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

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

MO142	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGN Arnaud M0051		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0100		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale : pharmacologie clinique, addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0068		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0081		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0067		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• 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 BUND Caroline M0128		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERAILNE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	46.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activités médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-NTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALLYOUDEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véronique M0101		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0054		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	46.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0022		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Veronique M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALLIX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LE NORMAND Cédric M0103		+ Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Viniréologie
LHERMITTE Benoît M0115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		+ 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 stomatologie
MIGJET Laurent M0047		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alma M0157		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0111		+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0063		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		+ Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0067		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0088		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme ROU Marianne M0141		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0080		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0126		+ Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0066		+ 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 SCHEIDTNER Sophie M0122		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0089		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIE Margane M0123		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christèle M0086		+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emile M0142		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0026		+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marna M0071		+ Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0125		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		+ Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		- Charge de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARGANTONI M0118		+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeff rey M0077		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0161

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72 Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epiatérmologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRÉ Lionel	ICUBE-UMR 7387 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	88	Neurosciences
Mme MIRALLES Cécilia	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epiatérmologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epiatérmologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epiatérmologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epiatérmologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epiatérmologie - 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	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOUL Anne	M0108	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GILLOU Philippe	M0086	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0087	Médecine générale (01.09.2014)

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

Dr CHAMBE Juliette	M0104	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
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 31.08.2018)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0082	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanna	M0088	Professeure 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 DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmaco-pharmacologie - Service de Pharmacie-Sterilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU7 - Médecine intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussière (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Florent	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCGA
Dr PIRRELO 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 l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU7 - Médecine intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaires)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
 - DUFLOUR Patrick (Généraliste clinique)
 - NISAND Israel (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
 - BELLÔCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANON Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
 - DANON Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNICH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 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 KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

- ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BAIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.18
 BENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BDEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.09
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.18
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CHELLY Jamjeddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.38
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFCEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.18
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.10
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
 GUIT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.08
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.08
 JACOMIN Didier (Urologie) / 09.09.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.09
 KRÉMER Michel / 01.09.09
 KRÉTZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRÉGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KLINTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KLIRTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.15
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.98
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 ORL / 01.09.10a (Généraliste) / 01.09.10
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.09
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OLDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PALLI Gabriela (Pneumologie) / 01.09.11
 PRINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.08
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.09.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STERLE Jean-Luc (CRL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.08
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.10
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.08
 WATTIEZ Arnaud (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.21
 WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK André (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.98
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.98

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.10 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHG : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.55.07.08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 40 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67115 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Chimical - 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main - 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch Graf anstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace - 10, rue Spielmann - BP N°38 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.20

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

URC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance-Maladie) -

45 boulevard Clemenceau - 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 OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

A mon directeur de thèse, Pr Gottenberg Jacques-Eric, merci pour vos encouragements, votre sympathie, votre bienveillance, vos précieux conseils et pour la confiance que vous m'accordez tous les jours.

A mon président de Jury, Pr Hansmann Yves, pour l'aide apporté à mon travail, merci de l'honneur que vous me faite en acceptant de présider ce jury.

A mon membre de Jury et professeur, Dr Gries Jean-Luc, merci pour tous vos enseignements et vos encouragements, j'ai énormément appris auprès de vous. Merci de m'honorer de votre présence pour ce jury de thèse.

Au membre de jury, Dr Pain Laure, merci de m'avoir soutenu lors du début un peu difficile de la cellule ARS, merci de m'honorer de votre présence pour ce jury de thèse.

Merci à Michele, Marie-Hélène, Danièle et Catherine, pour m'avoir remplacé au besoin et m'avoir permis d'honorer mes autres engagements professionnels.

Merci aux médecins qui ont accepté de participer à cette enquête.

Merci à mes maîtres de stage et aux soignants que j'ai rencontré tout le long de mes études et qui ont été d'une aide essentielle dans les moments difficiles.

Merci à la secrétaire de la cellule ARS, Klein Cynthia, pour ton engagement et ta sympathie. Ton aide a été d'une immense valeur pour moi.

Merci à mon ami Amos, pour toutes ces années passées ensemble, pour ces moments de joyeuse folie, de fou rire, pour les discussions sansaucun sens, pour les réflexions philosophiques qui vont changer le monde, et surtout pour l'amitié indélébile qui s'est créé entre nous.

Merci à mon ami Jacob, pour ton soutien infailible, pour ton humour, pour ta confiance. Je serais à jamais ton ami.

Merci à mon ami Raymond, pour ton attachement, pour les innombrables merveilleux moments passés ensemble, pour ton amitié dès mes premiers moments en France, pour ton soutien. Merci de m'avoir montré que quand on veut quelque chose, avec du travail on peut toujours l'obtenir. Tu seras mon frère à jamais.

Merci à mon ami Nathan, parce que t'es le plus drôle et le plus serein. Parce que notre amitié a été comme un coup de foudre. Tu seras mon frère à jamais

Merci à mon ami Luigi, parce que tu es là depuis le début, parce que tu n'as jamais douté de mes capacités, parce que malgré la distance notre amitié ne cessera jamais.

Merci à mes oncles, Franca et Antonio, pour m'avoir toujours soutenu, pour avoir toujours été à mes côtés, pour m'avoir toujours aimé plus qu'un neveu. Je vous aime très fort.

Merci à mes cousines, Tiziana et Sonia, qui ont été d'un soutien incroyable tout le long de mon existence. Je vous aime énormément et je serais toujours disponible pour vous.

Merci à mon père, malgré notre vécu difficile, tu n'as jamais cessé de m'aimer. Je suis très content d'avoir renoué les liens avec toi. J'espère que les choses s'arrangeront avec le temps. Merci pour ton soutien et pour ton pardon.

Merci à toute ma future belle famille, pour m'avoir accepté dès le début de ma relation avec Marie, et pour tous vos encouragements et votre soutien que je ressens tous les jours.

Merci à Gianluca, merci pour les rires innombrables et inoubliables, merci pour m'avoir soutenu depuis que je suis enfant, merci pour m'avoir bousculé parfois, pour ton amour inconditionnel. Je serais toujours là pour toi. Je t'aime.

Merci à ma sœur, Federica. Je ne peux pas exprimer toute une vie en quelque phrase. Je vais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Nos discussions, nos rires, nos disputes, nos silences, nos expériences. Merci pour ce que tu es. Je ne serais pas là sans toi. Tu es une sœur exceptionnelle. Je t'aime de tout mon cœur.

Merci à ma mère, pour ton amour infini, pour ta combattivité, pour tes enseignements, pour m'avoir donné l'opportunité de continuer mes études, pour m'avoir toujours fait confiance et accepter mes choix. Je ne serais certainement pas arrivé jusqu'ici sans toi. Je t'aime de tout mon cœur. Grazie mamma, ti voglio un mondo di bene.

Merci à ma compagne et future femme, Marie. Tu as illuminé mon existence. Grace à toi j'ai pu découvrir quelque chose qui m'étais inconnu avant : l'amour sincère et inconditionnel. Merci pour tes encouragements, pour ta tendresse, pour ton soutien quotidien. Sans toi je n'y serais jamais arrivé. Mon amour pour toi ne cessera jamais de grandir. Je t'aime infiniment.

Table des matières

Introduction	18
1. Le virus SARS-CoV-2	20
1.1 Point épidémiologique	22
1.2 Facteur de risque de forme sévère	24
1.3 Les variant	26
2. Les anticorps	
2.1 Définition et structure	27
2.2 Mécanismes d'action	28
3. Les anticorps monoclonaux contre la COVID-19	
3.1 Définition	29
3.2 Les anticorps monoclonaux dirigés contre le SARS-CoV-2 en clinique	
3.2.1 Classification et mode d'action	32
3.2.2 Etesevimab/Bamlanivimab	33
3.2.3 Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)	34
3.2.4 Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)	36
3.2.5 Sotrovimab (Xevudy®)	38
3.2.6 La perspective du Bebtelovimab	39
3.2.7 Efficacité	40
3.2.8 Effets indésirables	45

4. Cellule des anticorps monoclonaux	47
4.1 En prophylaxie	48
4.2 En curatif	52
4.3 Discussion sur le parcours de soins	
4.3.1 En prophylaxie	58
4.3.2 En curatif	59
5. Avis des médecins généralistes sur les anticorps monoclonaux : résultats d'une enquête	
5.1 But principal	61
5.2 Questionnaire	63
5.3 Recueil des données	63
5.4 Résultats	
5.4.1 Taux de réponses	64
5.4.2 Description de la population	64
5.4.3 Connaissances sur les anticorps-monoclonaux	65
5.4.4 Avis sur la dispensation en ambulatoire	66
5.5 Discussion	70
Conclusion	76
Abréviations	77
Annexes	78
Références	92

Introduction

Après 2 ans de successions de vagues épidémiques, le virus SARS-CoV 2 fait désormais partie de notre quotidien. La pandémie de COVID-19 a mis à rude épreuve notre système de santé. Les gestes barrières et la vaccination ont permis de diminuer le nombre d'hospitalisations et de décès. Malheureusement, la vaccination n'a pas été la solution définitive, comme on l'avait espéré initialement. Certains patients, notamment les immunodéprimés, n'ont pas une réponse immunitaire suffisante et n'ont donc pas développé suffisamment d'anticorps protecteurs. Du fait de leur pathologie et/ou de leurs traitements, ces patients sont les plus à risque de développer des formes sévères de COVID-19.

Depuis février 2021, des anticorps monoclonaux sont disponibles en prophylaxie ou en curatif. Ces traitements réduisent le risque d'hospitalisation des patients, selon les études qui ont amené à leur utilisation. Leur prescription et leur administration doit se faire uniquement dans un milieu hospitalier. Ces obligations dérivent du risque potentiel de réaction allergique, et sont liées à la nouveauté de ces produits. D'un côté, cette contrainte permet de sécuriser le patient, mais de l'autre, elle induit une perte de chance pour certains patients éloignés de toute structure hospitalière et surcharge encore plus ces mêmes structures, déjà débordées par la crise sanitaire.

A Strasbourg, une cellule dédiée a été créée par l'ARS afin d'aider les médecins à la prescription et à l'administration de ces anticorps.

En décembre 2021, on constate que ces traitements sont encore trop peu connus et donc pas assez prescrits (1). Malgré la création de listes de diffusion, de groupes d'échanges et l'envoi de nombreux « DGS urgents » sur le sujet, il existe manifestement plusieurs freins à la prescription et à la délivrance de ces traitements.

A travers cette thèse, je vais essayer d'analyser les freins, mais aussi les motivations des médecins généralistes à la prescription des anticorps monoclonaux contre le Covid-19.

1. Le virus SARS-CoV-2

Le virus SARS-CoV-2 a été identifié pour la première fois en janvier 2020 à Wuhan, en Chine. Il appartient à la famille des coronavirus. Dans la même famille, on retrouve également le virus SARS-CoV, responsable d'une pandémie qui n'a duré que quelques mois en 2002-2003 et qui a comptabilisé 8096 cas dont 774 décès (taux de létalité de 9.6%). (2).

Le SARS-CoV-2 est le 7^{ème} coronavirus recensé pour être pathogène chez l'homme. C'est un virus à ARN enveloppé. Son génome comporte 15 gènes dont 4 qui codent les protéines de structure : une protéine de surface (protéine Spike ou S), une protéine de membrane, une protéine d'enveloppe et une protéine nucléocapside. Une fois inhalé, le virus se fixe sur les cellules respiratoires grâce à une partie de la protéine S (le domaine RBD), qui reconnaît le récepteur cellulaire ACE 2. Le virus interagit ensuite avec une enzyme transmembranaire, la TMPRSS2, afin de pénétrer dans la cellule. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN viral utilise la machinerie cellulaire pour se répliquer et infecter des nouvelles cellules. ACE 2 se retrouve également sur les cellules cardiaques, du tube digestif, des vaisseaux sanguins et autres, expliquant les symptômes extra respiratoires de la maladie COVID-19. (3)

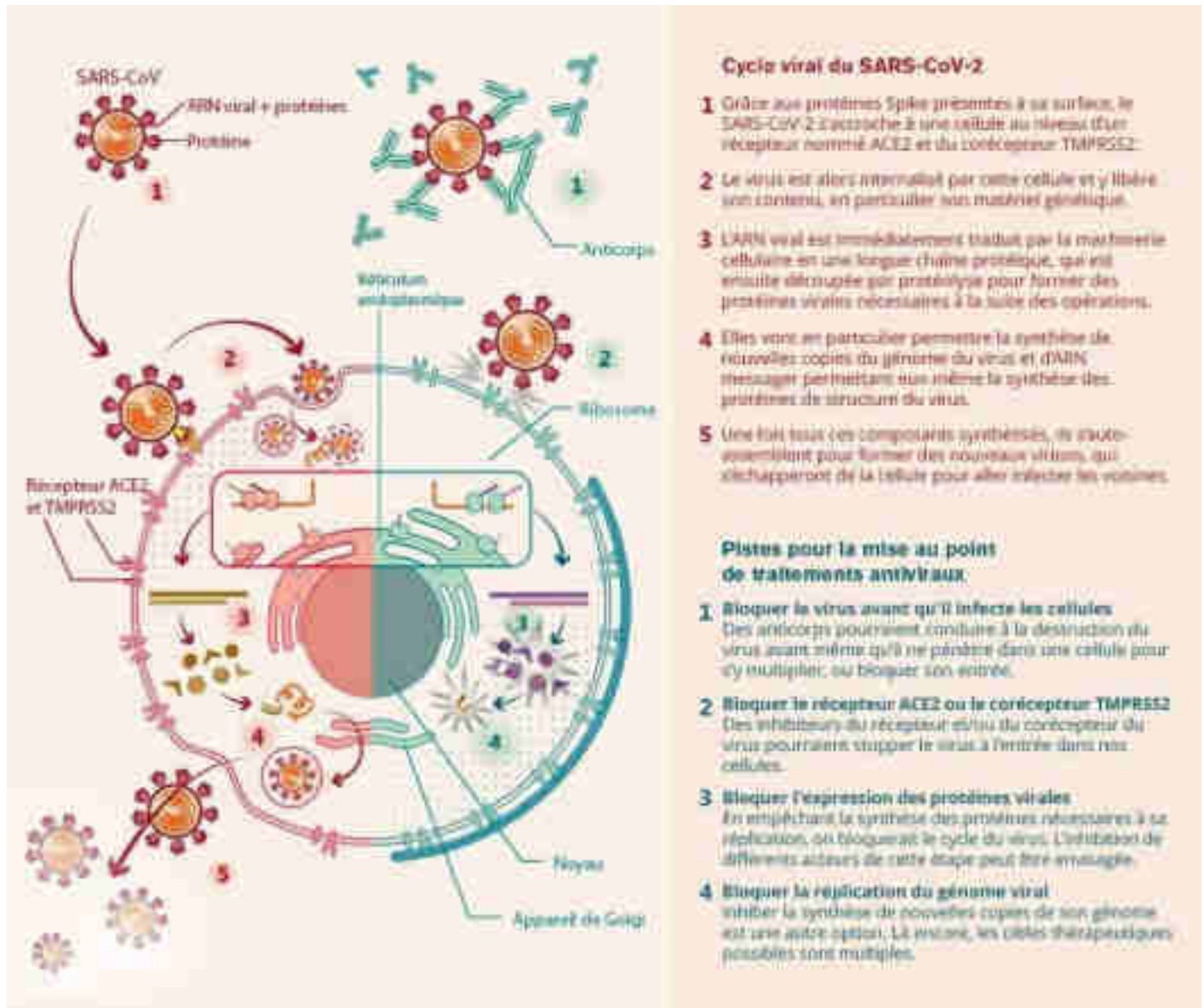


Figure 1 Cycle de réplication de la SARS-Cov-2 et voies (3)

1.1 Point épidémiologique

En date du 25 avril 2022, 507.501.771 cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 6.220.390 personnes en sont décédées dans le monde. Si on se base sur ces chiffres, le taux de létalité de cette infection peut être estimé à 1.2%.

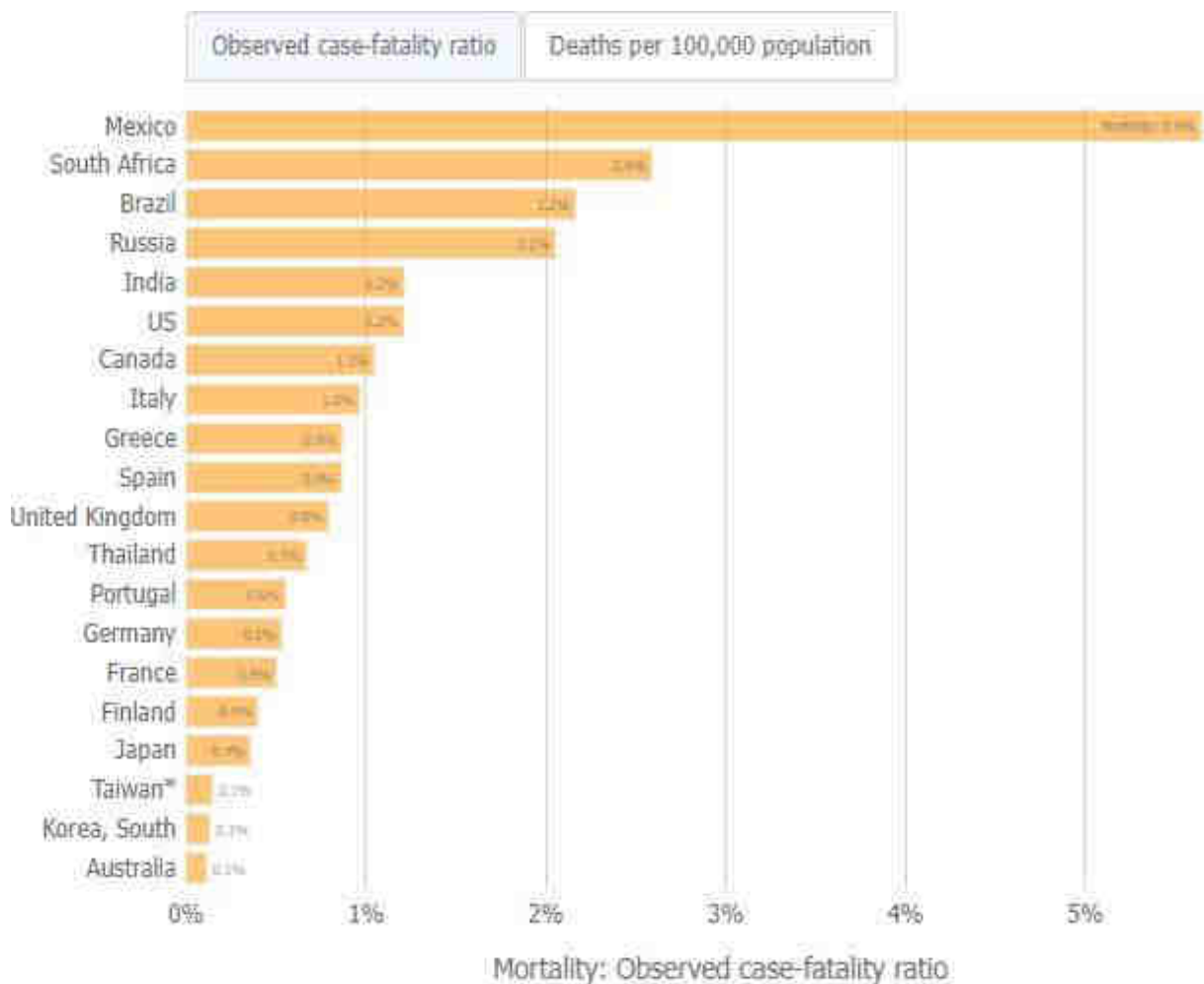


Figure 2: Taux de létalité Covid selon les pays (4)

Or cette estimation est fautive car on ne connaît pas le nombre exact de personnes infectées dans le monde. Par ailleurs, la qualité des soins et les caractéristiques de la population varient selon le pays.

D'après le rapport de l'INSEE, paru fin 2021, à cause de l'épidémie de Covid, la mortalité a augmenté de 9,1% en 2020, toutes causes confondues. Cet excès est de 27% pour la période de Mars-Avril, par rapport à 2019. La hausse de décès concerne principalement les personnes de plus de 70 ans. Lors de la première vague, 2.7% des patients de plus de 15 ans ont été hospitalisés. Cette proportion augmente avec l'âge, passant de 0.3% pour les 15-29 ans à 4.5% pour les 60-69 ans et 22.6% pour les plus de 70 ans.

L'épidémie a également eu un fort impact sur le système de santé et le recours aux soins. Le nombre d'hospitalisation hors Covid a baissé de 13% en 2020 par rapport à 2019. Ainsi, les hospitalisations pour infarctus du myocarde ont baissé de 9%, pour les insuffisance cardiaque aigüe de 12%, pour les AVC de 5% et pour les AIT de 8%. Concernant l'activité des médecins généralistes, 9 sur 10 ont déclaré avoir moins travaillé d'heures. Pour la moitié d'entre eux, la baisse du temps de travail s'est élevée à 20%. Au contraire, les maladies mentales ont fortement augmenté, notamment les syndromes dépressifs qui ont augmenté de 10.9% en 2019 à 13.5% en mai 2020. (5)

1.2 Les facteurs de risque de forme sévère

Selon l'avis de la HCSP d'Octobre 2020, les principaux facteurs de risque de forme sévère d'infection au Covid-19 sont :

- âge \geq 65 ans ;
- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- diabète non équilibré ou compliqué ;
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
- insuffisance rénale chronique dialysée ;
- obésité avec indice de masse corporelle (IMC) \geq 30 ;
- cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
- patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
- personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise ;
- personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie ;

- Affections neuromusculaires, pouvant altérer la fonction respiratoire : maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;
- Les femmes enceintes avec comorbidité(s) sont à risque de forme grave de Covid-19, quel que soit le terme de la grossesse. (6)

Cette liste n'est sûrement pas exhaustive. Il persiste encore des inconnues sur les facteurs qui favorisent la survenue de ces formes grave. Pour en citer qu'une de plus, il a été mis en évidence qu'un variant génétique concernant le gène TLR-7, responsable de la production l'interféron de type 1 (qui inhibe la réplication virale dans les cellules infectés), était responsable de 1,3% des formes graves. (7)

1.3 Les variants

Les virus subissent des modifications perpétuelles de leur génome. L'émergence de variant est un phénomène attendu. Globalement, il existe d'innombrables variants à un virus, et on ne peut pas tous les identifier. Certaines mutations peuvent influencer sur la capacité du virus à se propager, sur la gravité de la maladie qu'il entraîne ou sur l'efficacité des vaccins et médicaments utilisés pour la prévenir ou la soigner. L'OMS, avec l'aide des institutions internationales, surveille l'apparition de ces variants. Ceux-ci sont ensuite hiérarchisés selon une nomenclature. Ainsi on distingue :

- Les variants préoccupants (VOC, « variant of concern », en anglais) : variant qui possède :
 - Une augmentation de sa transmissibilité ;
 - Une augmentation de la gravité de la maladie ou une présentation clinique différente ;
 - Une diminution de l'efficacité des mesures de prévention, des mesures diagnostiques ou thérapeutiques mises en place ;
- Les variants à suivre (VOI, « variant of interest », en anglais), caractérisés par un changement phénotypique en acides aminés et responsable d'une épidémie communautaire ou de l'apparition d'un cluster, ou détectés dans plusieurs pays. (8)

2.2 Mécanismes d'action

Les anticorps ont 5 fonctions :

1- Neutralisation : en se liant à l'antigène du non-soi (bactérie, virus ou toxiques), l'anticorps va bloquer la fonction de l'antigène ;

2- Opsonisation : l'anticorps lié à l'antigène, permet d'opsoniser la membrane de la cellule cible. Ceci permet aux cellules phagocytaires de se lier à la fraction constante de l'anticorps et ainsi faciliter la phagocytose de la substance étrangère.

3- Activation du complément : la formation du complexe immunitaire va permettre la fixation de C1q, une molécule faisant partie du système du complément. Le complexe antigène-anticorps-C1q va induire une cascade de réactions qui aboutiront à la lyse de la cellule infectée ;

4- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps : les cellules effectrices de l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages et NK) reconnaissent la fraction constante de l'anticorps, ce qui permet la lyse membranaire de la cellule infectée ;

5- Activation des mastocytes, polynucléaires basophiles et éosinophiles : cette fonction est exclusivement liée aux IgE.

3. Anticorps monoclonaux

3.1 Définition

Les anticorps monoclonaux font partie de la famille des biothérapies. Les anticorps monoclonaux modernes sont apparus en 1975 suite à la découverte de la technique des hybridomes par G. Köhler et C. Milstein, prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984. (2) Un hybridome est obtenu par la fusion d'un lymphocyte B, préalablement exposé à un antigène, et d'une cellule myélomateuse. Après un certain nombre de clonage, on sélectionne les cellules productrices d'anticorps qui peuvent être cultivées. On obtient ainsi des cellules « immortelles » produisant des anticorps identiques dirigés contre le même épitope. (10)

Cette technologie est principalement utilisée en oncologie, en rhumatologie et dans la lutte contre des maladies inflammatoires.

Rares sont les anticorps monoclonaux déjà utilisés contre une infection.

Le premier traitement anti-infectieux fut le palivizumab produit en 1998 et utilisé en prophylaxie de l'infection par le virus respiratoire syncytial chez les enfants fragiles.

Le deuxième, le bezlotoxumab, fut validée seulement 18 ans après pour éviter les récurrences des infections à Clostridium Difficile.

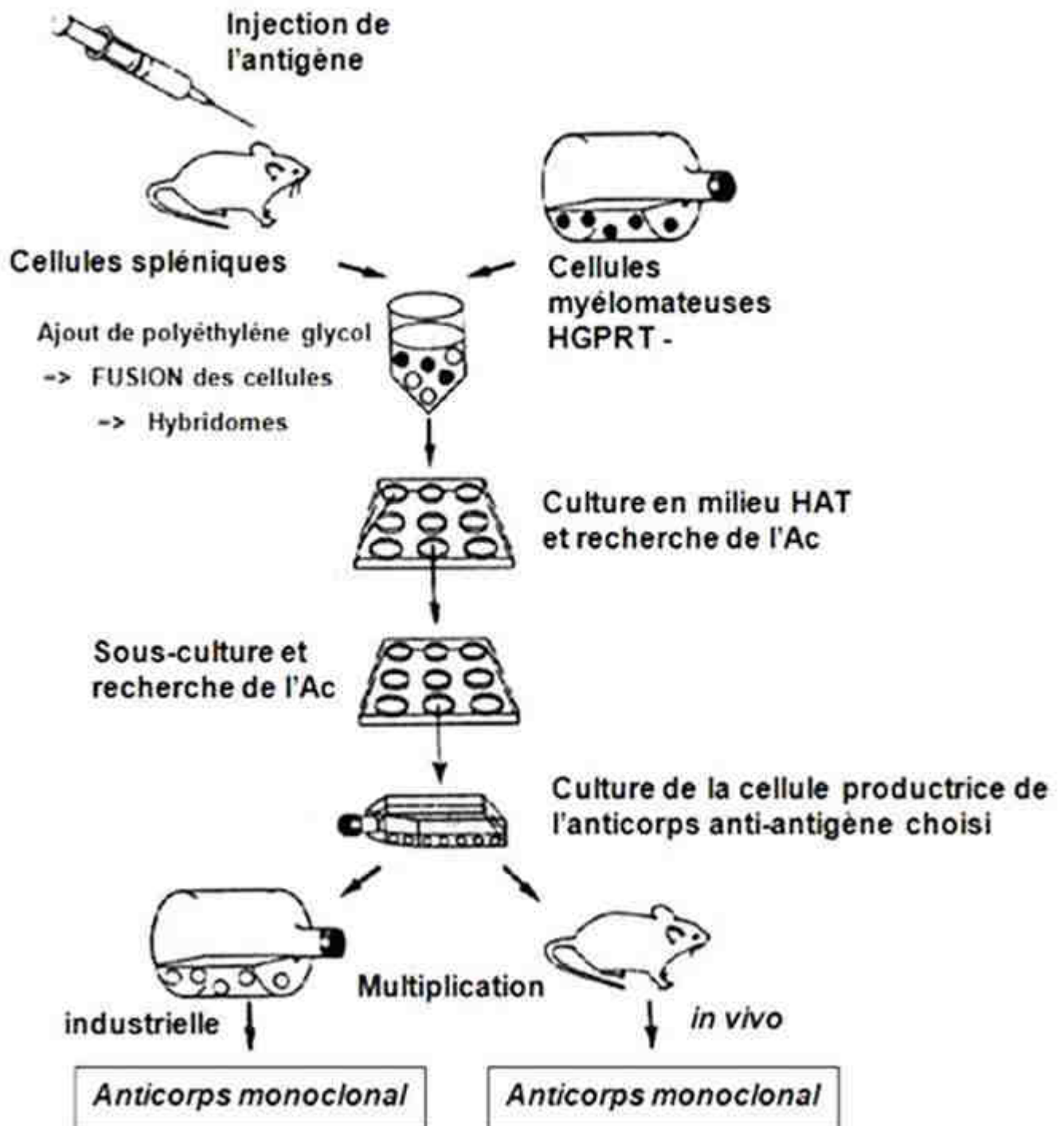


Figure 4 : Fabrication des anticorps monoclonaux (24)

Grâce aux avancées technologiques et scientifiques, on peut isoler et reproduire des anticorps monoclonaux en quelques semaines. Une fois isolés, ces anticorps peuvent être modifiés, par exemple afin d'améliorer leur tolérance, leur efficacité ou allonger leur demi-vie. (11)



Figure 5 : Les différents types d'anticorps monoclonaux. (12)

Dès Février 2021, en France, certains anticorps monoclonaux ont reçu une autorisation d'accès précoce (AAP) en prophylaxie ou dans le traitement de l'infection par SARS-CoV-2.

3.2 Les anticorps monoclonaux dirigés contre le SARS-CoV-2 en clinique

3.2.1 Classification, mode d'action et indications

Tous les anticorps monoclonaux qui seront présentés ci-dessous sont des anticorps humains, produits par la technique d'ADN recombinant. Ce sont des anticorps qui vont neutraliser le virus, en se liant au domaine RBD de la protéine Spike. (13) Dans cette thèse, je présenterai seulement les anticorps monoclonaux ayant reçu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France. L'ATU est divisée en autorisation d'accès précoce (AAP) et en autorisation d'accès compassionnel (AAC). L'AAP est réservé à certains traitements dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication thérapeutique précise, pour laquelle aucun traitement approprié existe, et pour laquelle ils sont présumés innovants, sous condition d'un engagement du laboratoire de déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé de deux ans. L'AAC concerne un médicament permettant de traiter des patients souffrant de maladies sans traitement approprié, dans une indication thérapeutique donnée sans qu'il ne soit destiné à obtenir une AMM en France.

3.2.2 Etesevimab/Bamlanivimab

Le Bamlanivimab en monothérapie avait reçu une ATU en Février 2021. La monothérapie a vite été abandonnée en faveur de l'association à l'Etesevimab.

Cette association d'anticorps a reçu une ATU le 08/03/2021 dans le traitement des formes légère à modéré du Covid-19 chez les patients non oxygénodépendants, ayant un déficit de l'immunité (chimiothérapie en cours, transplantation d'organe solide, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, maladie rénale avec DFG<30 mL/min ou dialyse, lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur, traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines, traitement immunosuppresseur incluant rituximab) ou à risque de complications (âge >80 ans , fibrose pulmonaire idiopathique, sclérose latérale amyotrophique, pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes, myopathies avec capacité vitale forcée <70 %, obésité, BPCO et insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle compliquée, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique, Trisomie 21). Le traitement doit être administré dans les 5 jours à partir du début des symptômes. Seule la voie IV est autorisée. Ce traitement a été abandonné lors de la survenue du variant Delta, contre lequel l'association Bamlanivimab/Etesevimab est inefficace. (14). De la période allant du 16/03/2021 au 15/10/2021, 900 patients ont été inclus dans l'ATU française. (25)

3.2.3 Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®)

Ce traitement a initialement reçu une ATU le 17 mars 2021 dans le traitement de l'infection à COVID-19, puis une AAP le 04 août 2021 en tant que prophylaxie.

En curatif, ce traitement était indiqué chez les patients de 12 ans et plus, non hospitalisés et à risque de forme grave. L'administration devait avoir lieu dans les 5 jours à partir du début des symptômes. Il était également préconisé chez les patients hospitalisés, séronégatifs, qui nécessitaient une oxygénothérapie non invasive. Les critères d'éligibilité à ce traitement sont les mêmes que pour l'association Etesevimab/Bamlanivimab : patients ayant un déficit immunitaire (chimiothérapie en cours, transplantation d'organe solide, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse, lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur, traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines, traitement immunosuppresseur incluant rituximab, infection par le VIH non contrôlé ou au stade SIDA), ou à risque de complications (âge >80 ans, fibrose pulmonaire idiopathique, sclérose latérale amyotrophique, pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes, myopathies avec capacité vitale forcée <70%, obésité, BPCO et insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle compliquée, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique, Trisomie 21).

En prophylaxie, il était indiqué en préexposition chez les patients non répondeurs à un schéma vaccinal complet, et en post-exposition chez les patients non ou faiblement répondeurs à un schéma vaccinal complet (c'est-à-dire avec un (taux d'anticorps ≤ 260 BAU/mL). Dans les deux cas, les patients devaient appartenir à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 : receveurs de greffe d'organe solide, receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, hémopathies lymphoïdes (leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques), receveurs d'un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil ou porteurs d'un déficit immunitaire primitif. Les patients non éligibles à la vaccination avec une immunodépression sévère et avec des facteurs de risque de forme sévère étaient également éligibles.

L'administration par voie IV ou SC devait être faite par un professionnel de santé, dans un établissement de soin, avec l'équipement nécessaire à la prise en charge d'une éventuelle réaction allergique.

Les tests in vitro ont montré une perte d'efficacité du Ronapreve® sur le variant Omicron (15). Ce traitement a ainsi été remplacé, dès Janvier 2022, par des nouveaux anticorps monoclonaux : le Sotrovimab en curatif et l'association Tixagevimab/Cilgavimab en préventif.

Selon les données de l'ANSM, du 17/03/2021 au 15/10/2021, 1891 ont été inclus dans l'ATU de cohorte, dans l'indication curative. Chez 1293 patients une confirmation d'administration a été renseignée. (26)

Du 04/08/2021 au 15/12/2021, 6408 patients ont été inclus dans l'AAP dans l'indication prophylactique.

3.2.4 Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)

Ce médicament a reçu une AAP le 15 décembre 2021. L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie préexposition de la COVID 19 chez les patients adultes de 18 ans et plus. Pour être éligible, le patient doit être non ou faiblement répondeur à la vaccination (taux d'anticorps \leq 260 BAU/mL) et appartenir à un groupe de patients à très haut risque de forme sévère du COVID-19 (receveurs de greffe d'organe solide, receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, hémopathies lymphoïdes, receveurs d'un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil ou porteurs d'un déficit immunitaire primitif) ou être non éligible à la vaccination et être à haut risque de forme sévère de COVID-19.

L'administration est nécessairement faite dans des conditions qui permettent de prendre en charge des réactions anaphylactiques. La persistance de ces anticorps dans l'organisme est estimée à 6 mois. L'administration se fait par voie IM, en deux injections, de préférence dans les muscles fessiers. En cas d'anticoagulation, une administration dans le deltoïde ou en IV est possible. La seule contre-indication est l'anaphylaxie à un des composants. Dans la RCP, il figure une mise en garde spéciale quant aux évènements indésirables cardiovasculaires. Dans les études PROVENT et STORM CHASER, les patients ayant reçu Evusheld ont fait plus d'évènements cardiovasculaires, par rapport au groupe placebo (0.7%Vs. 0.3%). Il a été initialement recommandé de ne pas traiter les patients ayant au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire. Aucun signal a été mis en évidence par les études ultérieures et il est maintenant possible de traiter les patients ayant plusieurs facteurs de risques cardiovasculaire. (16)

Le 17 mars 2022, l'indication a été élargie aux patients immunodéprimés non ou faiblement répondeurs à la vaccination, âgé de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 Kg. L'émergence du variant Omicron et de ses sous-variants BA.1 et BA.2 a également modifié le dosage de départ, passant de 300 à 600 mg en avril 2022. En effet, les études *in-vitro* de séro-neutralisation ont montré une diminution de l'efficacité de la bithérapie d'un facteur 26 contre BA.1 et d'un facteur 2,7 contre BA.2. (17). En France, depuis le début de l'accès précoce 21564 demandes de traitements prophylactiques ont été acceptées. (28)

3.2.5 Sotrovimab (Xevudy®)

Ce médicament a reçu une AAP le 07 janvier 2022, mais n'a été disponible que fin Janvier. Il a reçu une AMM le 17 décembre 2021, dans le traitement de la maladie COVID-19, chez les plus de 12 ans, qui présentent une forme non oxygénodépendante. Les patients doivent également présenter un déficit immunitaire (chimiothérapie en cours, transplantation d'organe solide, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse, lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur, traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines, traitement immunosuppresseur incluant rituximab) ou appartenir à un groupe à risque de forme sévère (âge >80 ans, BPCO et insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle compliquée, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique, autres pathologies chroniques). L'administration est hospitalière et doit être initiée dans les 5 jours suivant le début des symptômes. La perfusion IV de Sotrovimab dure 30 minutes, la surveillance post-injection, une heure. La seule contre-indication est l'anaphylaxie à un des composants. (18) Cet anticorps a été écarté depuis la vague Omicron BA.2 car les tests de séro-neutralisation ont montré une perte d'efficacité importante sur ce sous-variants (34). Depuis le début de l'AAP, 9645 patients ont été inclus dans l'AAP.

3.2.6 La perspective du Bebtelovimab

C'est un anticorps IgG1 dirigé contre le RBD de la protéine Spike, comme les autres anticorps monoclonaux. Trois études *in vitro* ont montré que le bebtelovimab est le seul agent de cette classe thérapeutique à conserver une activité neutralisante vis-à-vis des divers variants Omicron. Il est utilisé aux USA depuis février 2022, suite aux résultats d'un essai de phase 2 (BLAZE-4, toujours en cours). Dans cette étude, 100 patients à faible ou fort risque d'une infection sévère ont reçu le traitement. Les résultats ont montré une réduction significative de la charge virale, sans effets significatifs sur les paramètres cliniques, compte tenu de la taille de l'échantillon notamment. Malheureusement, il n'y a pas d'accès actuellement à ce traitement en dehors des USA.

3.2.7 Efficacité

- **Bamlanivimab/Etesevimab**

L'efficacité de cette association a été évaluée dans un essai randomisé en double aveugle, comportant 1035 patients atteints d'une forme légère à modérée du Covid-19. Étaient éligibles les adolescents entre 12 et 17 ans si : ils avaient un IMC > 85^{ème} percentile, ils étaient atteints de drépanocytose, de maladie cardiaque, de troubles du neurodéveloppement, de maladie respiratoire chronique, de diabète, étaient immunodéprimés (à cause de leur maladie ou médicaments) ou avaient une dépendance à une machine médicale, avaient subi une trachéotomie ou gastrostomie. Le traitement a aussi été évalué chez des adultes de plus de 18 ans, avec au moins un facteur de risque parmi les suivants : âge \geq 65ans, IMC \geq 35, maladie rénale chronique, diabète, immunodéprimé (secondaire à un traitement ou à une maladie) et ceux qui avaient au moins 55 ans et étaient atteints de HTA, maladie cardiovasculaire, BPCO ou autre pathologie respiratoire. Le critère principal d'évaluation était la survenue d'une hospitalisation due au Covid ou la mort du patient toute cause confondues du début de l'inclusion jusqu'au jour 29. Les résultats montrent la survenue du critère principal dans 2.1% de la population traitée contre 7% dans le groupe placebo. La réduction du risque relatif est estimée à 70%. (19)

Dans le rapport de synthèse de l'ANSM, parmi 791 patients ayant reçu le traitement, 674 fiches de suivi médical ont été renseignées. Parmi ces 674 patients, 614 (91%) ont eu une régression des symptômes, 80 (12%) ont été hospitalisé à cause d'une infection à COVID-19, dont 14 (2%) en soins intensifs/réanimation. 14 patients (2%) sont décédés du fait de la COVID-19. (25)

Ronapreve®

L'efficacité du Ronapreve® en curatif a été évaluée dans 2 études de phase III :

- L'étude R10933-10987-COV-2067 est un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comportant 4567 patients, ayant au moins un facteur de risque de forme sévère de COVID-19. Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou décédés (toutes causes confondues) au jour 29. Les analyses ont montré une efficacité de 70% et une réduction de la durée des symptômes, avec une médiane de 4 jours.

- L'étude RECOVERY est un essai de plateforme ouvert, contrôlé, randomisé, comportant 9 785 patients, destiné à évaluer les effets de différents traitements chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2. L'étude a comparé le Ronapreve® aux thérapies standard contre la COVID.

Le critère d'évaluation principal était la mortalité à 28 jours. Le Ronapreve® a réduit la mortalité, toute causes confondues, de 20 % par rapport aux patients recevant uniquement les soins standard. Autrement dit, ce traitement permet de sauver 6 vies pour 100 patients traités.

En ce qui concerne la prophylaxie, l'étude COV-2069 a inclus 2067 patients cas contact avec une PCR négative au départ. Le critère d'évaluation principal était la proportion de participants qui ont développé une forme symptomatique de la COVID-19 avec une infection au SARS-CoV-2 confirmée par un test PCR jusqu'au jour 29. Une réduction de 76% de survenues de formes symptomatiques a été observée chez les patients traités dans la cohorte A. Dans la cohorte B, qui a inclus 204 patients, ce risque a diminué de 31% par rapport au placebo. (15)

Le rapport de l'ANSM montre que, parmi 967 patients traité dans le cadre curatif, chez qui des fiches de suivi ont été renseigné, 849 (88.2%) ont eu une régression des symptômes. 146 (15.2%) patients ont été hospitalisé à cause d'une aggravation de la COVID-19 dont 11 patients (1.8%) en soins intensifs. 12 patients (12%) sont morts de la COVID-19. (26)

Evusheld®

L'étude PROVENT est un essai clinique de phase III, randomisé (2/1), en double aveugle, contrôlé versus placebo, évaluant Evusheld® pour la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez des adultes âgés de ≥ 18 ans. Le suivi médian a été de 6.5 mois dans les deux groupes. Il y a eu 11 cas de COVID-19 symptomatiques parmi 3441 patients traités (0.3%) contre 31 sur 1731 patients qui ont reçu le placebo (1.8%). La réduction du risque relatif de développer une infection symptomatique a été de 83%. Aucun COVID-19 sévère n'a été observé dans le groupe traité contre 5 dans le groupe placebo. (20)

Une autre étude est en cours, l'étude TACKLE, qui étudie l'efficacité de ce traitement en curatif. C'est un essai clinique multicentrique en double aveugle, randomisé, comparant une double dose d'EVUSHELD 600 mg en IM, contre un placebo. La réduction du risque d'aggravation ou de décès dû au COVID est de 51%. (35)

Il faut noter que ces études cliniques avaient été réalisées avant l'émergence du variant Omicron.

Xevudy®

L'étude COMET-ICE est une étude de Phase II/III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué le Xevudy® comme traitement de la COVID-19 chez des patients adultes, non vaccinés, ayant une forme légère à modérée de SARS-CoV-2. Les patients éligibles avaient au moins un des critères suivants : diabète, obésité (IMC > 30), maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque congestive, bronchopneumopathie chronique obstructive, ou un asthme modéré à sévère, ou étaient âgés de 55 ans et plus. Ils devaient présenter une infection confirmée au laboratoire avec des symptômes ayant débuté dans les 5 jours.

L'étude a montré une réduction du risque relatif d'hospitalisations ou de décès, au jour 29, de 79%. La différence était due aux taux d'hospitalisations : 6 hospitalisations pour 528 patients traités (1%) contre 30 sur 529 patients du groupe placebo (6%). Aucun décès dans le groupe Sotrovimab n'a été observé contre deux décès dans le groupe placebo au jour 29. Aucun patient traité n'a eu besoin d'oxygène à haut débit ou de ventilation mécanique jusqu'au jour 29, contre 14 dans le groupe placebo. (21)

3.2.8 Effets indésirables

Bamlanivimab/etesevimab

Le RCP indique que pendant les essais de phase II/III il y a eu un cas d'anaphylaxie et d'autres cas de réaction à la perfusion grave qui ont été résolus avec des traitements adéquats. (14)

Dans le rapport de l'ANSM, 67 patients (8%) ont présenté au moins un effet indésirable. Ont été rapportés 148 effets indésirables dont 108 graves. Au total, 30 patients sont décédés dont 14 dû à l'aggravation du COVID. Un cas d'hypersensibilité a été rapporté. (25)

Ronapreve®

Une réaction anaphylactique a été mise en évidence lors du développement clinique. La fréquence estimée des réactions anaphylactiques, sur 7116 individus exposés, est très rare (< 1/10 000). (15)

Selon les rapport ATUc de l'ANSM, 76 patients ont présenté au moins un effet indésirable. Ont été rapportés 94 effets indésirables dont 87 graves. Au total, 36 patients sont décédés dont 12 dû à la COVID-19. (26) (27)

Evusheld®

Les études PROVENT et STORM CHASER, ont rapporté respectivement 1.4% et 0.7% d'évènements indésirables graves. Selon les mêmes études, 1.3% et 0.8% des patients qui ont reçu un placebo, ont déclaré des évènements indésirables graves.

(16)

Les données de l'ANSM sont réduites. Elles se base sur la période allant du 15 décembre 2021 au 15 janvier 2022. Elles concernent 587 patients dont l'administration a été confirmé. Parmi ces patients, 1 cas de réaction allergique a été renseigné.

Xevudy®

Dans l'étude COMET-ICE, l'effet indésirable le plus grave a également été l'anaphylaxie, survenue chez 0.05% des patients traités. La fréquence estimée de cet évènement indésirable se situe entre 1/10 000 et 1/1000. (18)

Pour les 3 anticorps, les autres évènements indésirables sont des réactions non graves et spontanément résolutive.

4. Cellule des anticorps monoclonaux

Suite à la possibilité de traiter les patients par anticorps monoclonaux, j'ai été recruté par l'hôpital, fin décembre 2021, en tant que médecin coordinateur d'une cellule régionale dédiée aux anticorps monoclonaux. Mon rôle était de recueillir les demandes des différents médecins, de valider l'indication du traitement et d'organiser les injections en hospitalisation à domicile (HAD) ou dans un établissement hospitalier. Les médecins ont été informés par l'ARS et l'URPS de l'existence de ce dispositif et des moyens pour nous contacter. Au niveau national, les messages « DGS urgents » ont informé l'ensemble des praticiens de l'existence et des indications de ces anticorps. Un bureau a été mis à ma disposition au sein du service de rhumatologie à l'hôpital de Haute-pierre.

4.1 En prophylaxie

La cellule des anticorps monoclonaux mise en place par le Pr GOTTENBERG, était composée d'une secrétaire appartenant au service de rhumatologie et moi-même. Après deux semaines, la secrétaire a dû rejoindre son poste habituel en raison du manque de personnel. Les débuts ont donc été difficiles. En pleine vague Delta, la mise en route dans l'urgence de ces traitements a fait que le rôle des différents acteurs n'était pas tout à fait défini.

Initialement, je devais recueillir les demandes des médecins d'Alsace et organiser les injections dans les HAD proches du domicile du patient. Seul le Ronapreve® était disponible à ce moment. Le produit étant disponible seulement en AAP, la demande devait être faite sur une plateforme en ligne dédiée. Si le produit était administré par les HAD, le médecin responsable de celle-ci devait créer un compte sur la plateforme et faire la demande d'AAP, pour que sa PUI (pharmacie à usage intérieur) puisse obtenir le traitement. Cela a posé problème pour quelques HAD, qui invoquaient une charge administrative trop importante. Les médecins ont finalement accepté de participer, après plusieurs jours de discussions et l'intervention du responsable de l'ARS.

Le médicament étant nouveau et encore en cours d'essai, la peur a aussi été un frein. Les médecins et les infirmières des HAD craignaient des réactions graves, notamment le choc anaphylactique. La mise en place de protocoles précis pour la prise en charge de l'anaphylaxie (Annexe 1) et le soutien de la cellule en cas de

question ou de doute ont permis de surpasser ces peurs. En moins de 3 semaines, l'organisation était devenue fluide et efficace.

Un autre frein important a été la mise en garde, figurant dans la RCP de l'Evusheld®, concernant le risque cardiovasculaire de l'injection. Comme explicité ci-dessus, le laboratoire recommandait de ne pas traiter les patients ayant 2 facteurs de risque cardiovasculaires ou plus. Or, les patients éligibles possédaient, pour la plupart, plusieurs de ces facteurs de risque. Plusieurs discussions s'en sont suivies. Le COVID19 est particulièrement dangereux pour les patients ayant un haut risque cardiovasculaire. Finalement, la balance bénéfice-risque penchait, d'après les experts, en faveur du traitement. Seuls les patients qui n'étaient pas stables sur le plan cardiovasculaire n'ont pas bénéficié de ce traitement. Malgré cela, une HAD a refusé de traiter une patiente ayant plusieurs antécédents cardiovasculaires. Elle a donc dû parcourir plusieurs kilomètres en ambulance pour bénéficier de l'injection à l'hôpital de Strasbourg.

Afin d'accélérer le processus et protéger un maximum de patients fragiles, je me suis également proposé de réaliser les injections au sein de l'hôpital. J'ai dû apprendre à faire une demande d'AAP, ce que je n'ai jamais eu l'occasion de faire dans un cabinet de médecine générale. Au début c'était plutôt artisanal et je réalisais les injections des patients dans le bureau de consultation du chef de service ou dans le bureau du podologue. Puis une pièce et l'équipement nécessaire ont été mis à disposition dans le service de rhumatologie. J'ai, en plus, bénéficié de l'aide de 4

médecins retraitées et surmotivées, qui ont grandement contribué à la dispensation du traitement.

Les demandes me parvenaient par courriel électronique ou par téléphone et provenaient exclusivement des médecins spécialistes des hôpitaux alsaciens : rhumatologues, hématologues, pneumologues, gastro-entérologues, neurologues. Certains médecins ont géré l'administration du traitement dans leur service : les néphrologues, les cardiologues et un hématologue se sont organisés en autonomie et n'ont pas eu besoin de mon aide.

En 8 mois, nous avons traité 207 patients, soit 102 patients à l'hôpital de Hautepierre (dont 19 en HDJ de rhumatologie lors de leur consultation de suivi), 48 à domicile par les HAD, 54 en HDJ de pneumologie, 1 en HDJ d'HGE et 2 à l'hôpital de Saverne en HDJ.

Nous avons choisi de faire un suivi téléphonique à une semaine puis à 3 et à 6 mois post-injection. Cela permet également une centralisation de l'information, qui pourra être exploitée ultérieurement, afin de juger de manière plus précise de l'efficacité et de la tolérance du produit. Depuis début janvier jusqu'au 31 août, 30 patients (14,4%) ont été infectés par le COVID-19 et aucun n'a été hospitalisé. De plus, certains patients ont accepté de faire partie de l'étude Precovim (toujours en cours), dont le promoteur est l'INSERM-ANRS dont le but est d'évaluer le devenir pharmaco-immunologique d'EVUSHELD® dans le sang.

Dès le 25 avril, la posologie d'EVUSHELD® a été doublée suite aux études de séro-neutralisation sur le sous-variant BA.2 d'Omicron. Cela a impliqué un rappel de tous les patients qui avait déjà reçu une dose, pour leurs proposer une deuxième injection. Globalement, cela a été bien reçu par les patients qui n'ont pas hésité à accepter, parfois même s'ils ne comprenaient pas la raison d'un rappel si rapproché. Sur les 207 patients, 12 patients (5,7%) ont refusé car ils ne voyaient pas l'intérêt et 3 patients ont souhaité en discuter d'abord avec leur médecin traitant ou spécialiste.

4.2 En curatif

A mon arrivé à la cellule, on ne pouvait que prescrire du Ronapreve® et de l'Evusheld®.

Le Ronapreve® était indiqué en curatif, sauf pour les patients infectés par le variant Omicron. Ainsi, on n'a pu traiter que 3 patients infectés par le variant Delta mais 21 patients atteints par le variant Omicron n'ont pas pu être traités.

Le traitement curatif par Xevudy® est arrivé fin janvier, en pleine vague Omicron. Les demandes émanaient principalement des médecins généralistes, le plus souvent par téléphone. D'autres ont été faites par des praticiens hospitaliers, contactés par les patients eux-mêmes.

Le délai court entre le début de la maladie et le début du traitement a posé problème et engendré plusieurs impossibilités de traitement. Au total, 37 demandes de traitement curatif n'ont pas abouti. Parmi cela, 17 patients n'ont pas pu être traités à cause d'une aggravation de la symptomatologie, ou d'une intervention trop tardive.

Le grand nombre d'appels a été difficile à gérer seul. Il fallait s'organiser rapidement pour séparer les demandes de prophylaxie des demandes de curatif. Pour cela, j'ai bénéficié de l'aide précieuse d'une secrétaire à partir du début de Février. J'ai pu lui confier le classement des demandes, le rappel des patients pris en charge par les

HAD (pour s'assurer qu'un suivi soit fait) et le recensement du nombre de patients pris en charge. Cette fois ci, les HAD ont coopéré dès les premiers appels, peut-être suite aux expériences positives passées.

Fin Janvier, le service d'infectiologie de Strasbourg a mis à disposition des lits d'HDJ pour la perfusion de Xevudy. Grâce à cela, les patients qui ne pouvaient pas être traités par les HAD avaient un accès possible au traitement. En raison d'un manque de ressources humaines, le nombre de place était limité : 2 le lundi, 2 le mercredi et 2 le vendredi. Ainsi, 14 patients qui m'ont été adressés ont pu recevoir la perfusion à temps.

On a également bénéficié de l'aide du service de médecine interne dans une clinique strasbourgeoise. Ici, les places étaient plus aléatoires. Elles dépendaient du taux d'occupation du service lui-même, étant donné que les perfusions se faisaient dans les chambres d'hospitalisation conventionnelle. Sept patients ont pu être adressés à ce service.

De Janvier à Avril, 74 patients ont été traités par Xevudy® dont 42 en HAD, 14 en HDJ d'infectiologie, 7 en médecine interne et 11 dans différents établissements de santé.

Début février, le Paxlovid® est arrivé dans les pharmacies de ville. Il a des nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses mais se prend par voie orale et est donc plus facile d'utilisation.

Encore une fois, l'information a circulé de manière imparfaite. Les médecins généralistes m'appelaient pour des patients éligibles au Paxlovid®, mais ils ne connaissaient en général ni les interactions médicamenteuses, ni la procédure pour la prescription. Dans ce contexte, j'ai rempli un rôle de soutien et d'aide à la prescription. Je vérifiais que les traitements habituels étaient compatibles et que le patient était bien éligible à ce traitement. Ainsi, j'ai participé à la prescription de ce traitement pour 40 patients. Début Mai, le Paxlovid® a obtenu une AMM et a pu se prescrire sur une ordonnance classique. Ceci a engendré une forte diminution des appels.

Les résultats des tests de séro-neutralisation, sortie fin Mars, ont montré une forte diminution de l'efficacité du Xevudy sur le sous-variant BA.2. Heureusement que, quelques semaines plus tard, l'étude TACKLE a montré des bons résultats sur l'utilisation de l'Evusheld® en curatif par voie intramusculaire. L'étude montre que le risque de faire une infection sévère est réduit de 51%, et plus l'administration se fait tôt par rapport au début des symptômes, meilleure est l'efficacité (35). Par contre, la prescription en curatif ne peut que se faire en « accès compassionnel » car les institutions n'ont pas encore analysé les résultats et donc n'avaient pas accordé l'accès précoce en curatif. Pour la mise en place en HAD de ce traitement, j'ai dû rassurer les soignants sur les effets bénéfiques prouvés d'un tel traitement.

J'ai aussi dû remplir le rôle de prescripteur « à distance ». En effet, pour les prescriptions compassionnelles, il existe une plateforme (e-saturne), qui nécessite la création d'un compte. Or, les médecins des HAD ne connaissaient souvent pas l'existence de ce dispositif. Ainsi, les patients non éligibles au Paxlovid® ont pu bénéficier d'un traitement curatif. Entre avril et août, 16 perfusions ont été réalisées de cette façon. Lors d'un suivi téléphonique fait fin août, aucun patient n'a été hospitalisé suite au traitement et aucun effets secondaire grave n'a été recensé.

En résumé, en ce qui regarde le traitement prophylactique, 207 patients ont été traités :

- 83 patients à la cellule ;
- 48 patients en HAD ;
- 54 patients en HDJ de Pneumologie à Strasbourg ;
- 19 patients en HDJ Rhumato à Strasbourg ;
- 2 patients en HDJ à Saverne ;
- 1 patients en HDJ d'HGE à Strasbourg ;

Parmi eux 122 patients présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Les facteurs de risque de ces patients sont :

- 105 patients transplanté ;
- 92 patients traités par anti-CD20 ;

- 2 patients sous chimiothérapie active ;
- 7 immunodéprimés ;
- 1 patients avec une contre-indication aux vaccins anti-COVID ;

Sur le suivi à 6 mois, 30 patients traités (14%) ont été infectés par la Covid-19.

Pour l'indication curative, 133 patients ont été traités dont :

- 3 par Ronapreve ;
- 74 par Xevudy ;
- 16 par Evusheld ;
- 40 patients éligibles au Paxlovid.

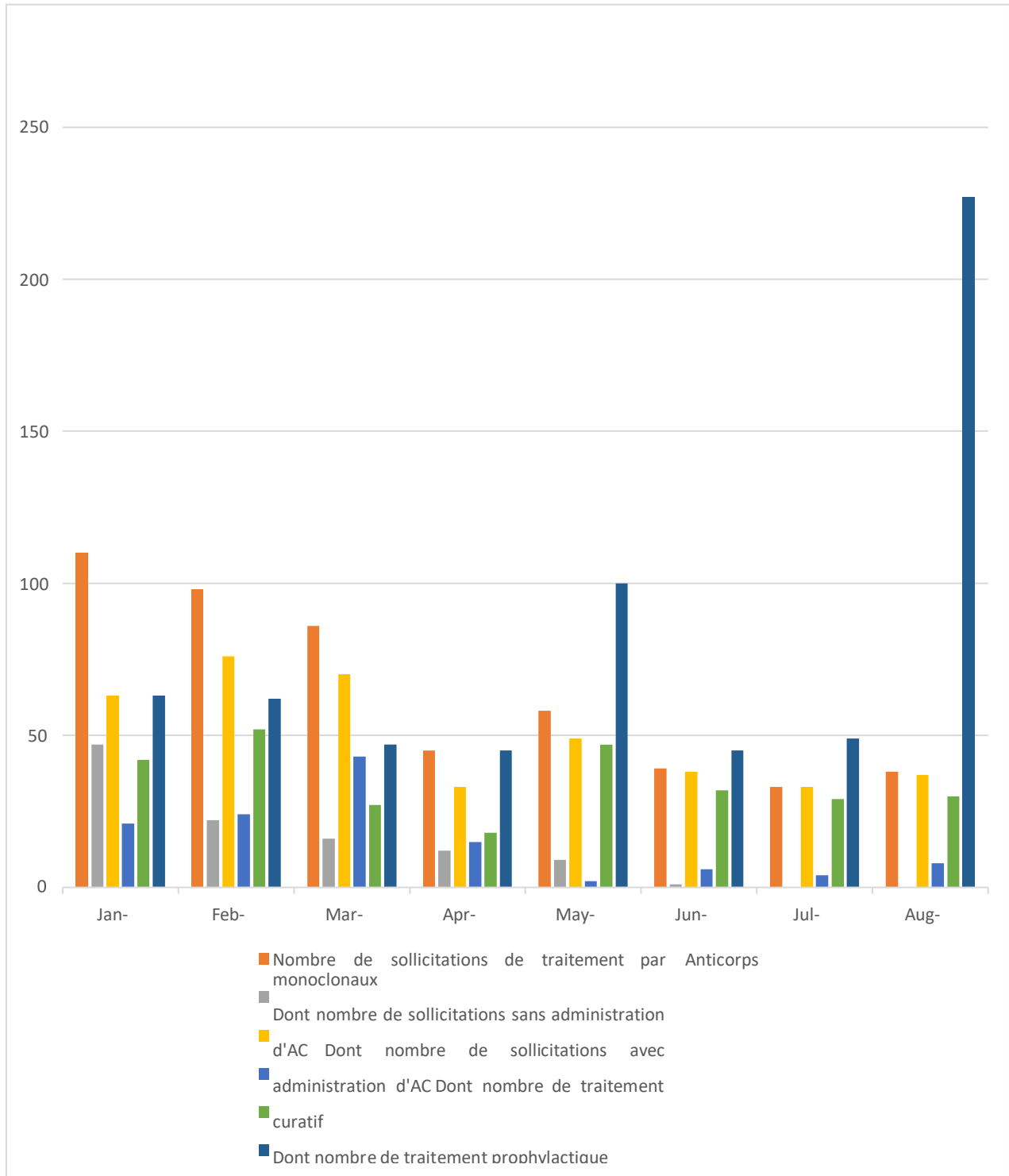


Figure 6 : Activité de la cellule des anticorps monoclonaux

4.3 Discussion sur le parcours de soins

4.3.1 En prophylaxie

L'obtention d'anticorps prophylactiques est conditionnée par la sérologie des patients. Pour être éligible, le patient doit avoir un schéma vaccinal complet (sauf contre-indication aux vaccins) et un seuil d'anticorps < 260 BAU/ml. Or, pour certains, la sérologie n'avait jamais été faite. Une faible proportion de patients immunodéprimés, va tout de même répondre aux vaccins et avoir une sérologie supérieure au seuil décrit. (22) Ceci a notamment induit pour certains patients un déplacement et un test PCR inutile. Cela peut s'expliquer par le manque d'intérêt des médecins à prescrire une sérologie de contrôle post vaccinal.

Malheureusement, on ne connaît toujours pas le taux d'anticorps nécessaire pour affirmer que le patient ne court aucun danger en cas d'infection. Cependant, on sait que plus ces titres sont élevés et plus le patient sera protégé contre les formes graves. (23)

La charge administrative est également importante pour l'obtention du traitement. Une fois la demande remplie sur la plateforme en ligne, il faut attendre l'acceptation de la pharmacie, puis du laboratoire. En moyenne, l'acceptation du médicament prenait 2/3 jours (mais ce délai est maintenant inférieur à 24 heures). L'anticipation et l'organisation sont donc des étapes essentielles afin d'avoir l'accord du laboratoire avant la venue du patient.

De plus, la PCR négative obligatoire, datant de moins de 72h a été un frein initialement. Les laboratoires, débordé par les demandes de test, donnaient des RDV éloigné dans le temps, ce qui retardait l'administration des anticorps et favorisait la survenue de la Covid-19. Heureusement que la réglementation a changé par la suite, rendant les tests antigéniques valables, ce qui a permis d'accélérer le traitement des patients.

4.3.2 En curatif

La méconnaissance d'un traitement curatif par les patients, et parfois aussi par les professionnels de santé, a empêché la réalisation de certaines perfusions. Treize patients n'ont pas pu recevoir le traitement car le délai figurant dans la RCP (5 jours à partir du début des symptômes) était dépassé lors de la demande. Plusieurs scénarios se sont produits. Parfois, les patients faisaient un test trop tardivement ou allaient consulter leur médecin plusieurs jours après le début des symptômes. Parfois le médecin appelait une semaine après le début des symptômes, parce que le patient était toujours symptomatique. Peut-être qu'un circuit direct entre pharmacien, biologiste et la cellule aurait pu améliorer l'accès à ce traitement.

Le manque de connaissances de l'indication de ces traitements par les médecins m'a également interpellé. Certains médecins appelaient lors de l'aggravation de la symptomatologie. D'autres appelaient pour des patients qui n'avaient pas de facteurs de risque de forme sévère. Un pneumologue a refusé l'administration du traitement pour un de ses patient, pourtant greffé et à risque, car la symptomatologie initiale était minime. Ainsi, 10 demandes n'ont pas été satisfaites. Les innombrables DGS envoyés pendant 2 ans d'épidémie et les évolutions multiples de la prise en charge et des recommandations ont certainement contribué à une lassitude et à une perte d'intérêt des médecins. Cela dit, la plupart des demandes correspondaient aux critères d'éligibilité et beaucoup appelaient pour avoir simplement un avis sur l'éligibilité des patients.

Le manque de ressources humaines et d'infrastructure a été le plus grand obstacle. Les services d'HAD n'avaient parfois pas de créneaux disponibles et les places dans les services hospitaliers étant limitées, aucune solution n'était envisageable. Heureusement, les soignants se sont mobilisés en masse pour aider. Une patiente a été perfusée aux urgences de la clinique la plus proche de chez elle, malgré le fait que les urgentistes n'avaient jamais utilisé d'anticorps monoclonaux. Les HDJ de Saverne, de Mulhouse et de Metz ont également ouvert leurs portes. Seul un patient n'a pas pu recevoir son traitement par faute de disponibilités.

Six patients ont refusé le traitement car ils avaient peur des effets secondaires.

Un patient a refusé le traitement sur conseil de son pneumologue.

5. Avis des médecins généralistes sur les anticorps monoclonaux :

résultat d'une enquête

5.1 But principal

Concernant les anticorps, la nécessité d'une prise en charge dans un établissement de soins ne m'a pas semblé nécessaire. En tout cas, je crois que c'est un peu étrange que pour éviter une hospitalisation aux patients ... il faille d'abord les hospitaliser ! Comme explicité ci-dessus, les effets indésirables graves, qui nécessitent une prise en charge hospitalière et un traitement adapté, sont principalement les réactions allergiques et celles liées à la perfusion. Or celles-ci demeurent tout de même très rares. Je n'ai pas observé ces réactions chez les patients que j'ai pris en charge. Si on prend l'exemple du Paxlovid®, les médecins généralistes n'ont pas été freinés ni par la nouveauté, ni par la demande d'AAP afin de soigner leurs patients. La RCP du Paxlovid® ne précise pas la fréquence des réactions anaphylactiques. Si on se base seulement sur le Ritonavir, la fréquence estimée des réactions anaphylactiques est du même ordre que les anticorps monoclonaux : 1/10 000. (29)

Pourtant, le Paxlovid® possède beaucoup plus de contre-indications et d'interactions médicamenteuses que les anticorps monoclonaux. Malgré cela, il n'a pas nécessité une mise en route hospitalière.

Même chose pour les vaccins à ARNm. La molécule est nouvelle, le risque de réaction anaphylactique indéterminé et la plupart des effets indésirable bénins. Quasiment tous les professionnels de santé ont été habilités à l'injection de ces vaccins, avec une surveillance de 15 min et faisable en ambulatoire. (31) (32)

Je pense que l'organisation centralisée sur les établissements de santé est un frein à l'utilisation de ces thérapies. L'isolement géographique de certains patients et le délai court de la mise en route, nécessitent une décentralisation et une ouverture à la prescription et à la délivrance ambulatoire si on veut être vraiment efficaces. Je me suis donc demandé si on ne pouvait pas créer un circuit ambulatoire pour la prescription, la délivrance et l'administration de ces traitements, notamment dans le cadre curatif. Un circuit plus proche du patient, plus rapide, avec le même niveau de sécurité, où le médecin traitant serait le décideur et l'effecteur, en plus d'être celui qui oriente, comme c'est le cas dans les centres de vaccinations.

J'ai créé un questionnaire afin de recueillir les opinions et les retours d'expérience des médecins généralistes concernant ces traitements, pour évaluer la faisabilité d'un circuit ambulatoire, en complément ou en remplacement des protocoles déjà existant.

5.2 Questionnaire

J'ai créé un questionnaire Google Form, facile à mettre en œuvre et qui permet une analyse des réponses aisée grâce à la création automatique de statistiques. Les questions visent à caractériser la population des médecins généralistes, à analyser leurs connaissances sur les anticorps monoclonaux, sur l'intérêt porté à ce traitement et à recueillir leur opinion sur le parcours de soins qui a été mis en place. Les deux dernières questions cherchent à savoir si les médecins généralistes pensent pouvoir participer à la mise en place ambulatoire de ces traitements.

5.3 Recueil des données

Une déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-004 (concernant la recherche n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé) a été faite à la CNIL avant la distribution du lien du questionnaire.

Afin de recueillir un maximum de réponses, j'ai demandé à l'URPS du Grand EST de faire circuler le lien par mails. J'ai également fait circuler le lien au travers des groupes de discussions téléphoniques entre praticiens, créés lors de l'épidémie.

Trois relances ont été faites à l'URPS pendant la période allant de Février à Mai 2022.

5.4 Résultats

5.4.1 Taux de réponses

La liste de diffusion de l'URPS du Grand EST comporte 4211 médecins généralistes. Le taux d'ouverture du mail est de 42%. Cela veut dire que 1768 médecins ont lu le mail contenant mon questionnaire. J'ai reçu 44 réponses. Le taux de réponse par rapport au nombre de médecins est donc de 1%. Le taux de réponses par rapport aux médecins qui ont lu le mail est de 2.4%.

5.4.2 Description de la population

La répartition homme/femme est équilibrée, avec une discrète majorité d'homme ayant répondu. Respectivement, 23 hommes (52,3%) et 21 femmes (47,7%). Une majorité des médecins déclare travailler en milieu rural (54.5%).

La plupart des médecins travaille en libéral (93.2%). Un médecin déclare travailler en milieux hospitalier et deux ont un exercice mixte.

L'expérience des médecins est variée. Plus de la moitié des médecins qui ont répondu au questionnaire exercent depuis moins de 10 ans. Les modalités d'exercices sont elle aussi variées. La moitié d'entre eux travaille dans un cabinet de groupe. Onze (25%) travaillent dans un cabinet individuel, trois (6,8%) dans une maison de santé, deux (4,6%) dans un établissement de santé, un (2,3%) chez SOS médecins. Cinq remplaçants (11,3%) ont répondu au questionnaire.

5.4.3 Connaissances sur les anticorps monoclonaux contre la COVID-19

Avant d'aborder les aspects purement théoriques des traitements, j'ai voulu évaluer l'intérêt des médecins en ce qui concerne la réalisation d'une sérologie pour la COVID-19. Ainsi, à la question « Vous est-il déjà arrivé de contrôler le taux d'anticorps après vaccination chez vos patients qui présentent un déficit immunitaire, dû à une pathologie ou à un traitement ? », 27 médecins (61,4%) répondent positivement et 6 (15,4%) le font de manière systématique.

La moitié (50%) des médecins interrogés disent avoir consulté les documents (RCP ou PUT) concernant les anticorps monoclonaux et 7 d'entre eux (16,3%) ont participé à une formation concernant ces traitements.

En ce qui regarde les facteurs qui ont freiné les médecins à ces connaissances, 30 (71,4%) répondent que c'est à cause d'un manque de temps et 24 (57,1%) qu'ils manquent de motivation au vu des changements trop fréquents des prises en charge pendant l'épidémie, 12 (28,6%) par manque de résumé, 6 (14,3%) par manque d'intérêt et 4 (9,5%) par difficulté d'accès à ces connaissances.

5.4.4 Avis sur la dispensation en ambulatoire

En pratique, 24 médecins (55,8%) ont déjà essayé de faire bénéficier leurs patients d'anticorps monoclonaux contre la COVID-19.

Trente médecins (68,2%) déclarent que leurs patients ont effectivement été traités. Pour ce faire, les médecins ont fait appel à différentes structures. 24 médecins (54,5%) ont répondu à cette question. La structure qui a été le plus nommée (18 fois) est l'hôpital. Cinq médecins ont fait appel à la cellule dédiée, quatre ont appelé les HAD de leurs territoires.

A la question « combien de vos patients ont pu bénéficier de ce traitement en préventif » 26 médecins (59%) ont répondu. Pour 12 d'entre eux, aucun de leurs patient n'a bénéficié d'anticorps monoclonaux en préventif. Huit médecins déclarent avoir eu un patient qui a été traité. Trois médecins déclarent avoir eu 2 patients traités. Deux médecins ont permis à 4 patients d'obtenir ce traitement. Un médecin dit en avoir au moins trois, mais qui ont été pris en charge par leurs spécialistes hospitaliers.

La même question a été posée mais dans l'indication curative. Cette fois les réponses ont été 29 (65,9%). Pour 6 d'entre eux, aucun patient n'a été traité. Dix médecins ont eu l'expérience avec un patient. Cinq médecins déclarent avoir eu 2 patients traités. Cinq autres en déclarent 3. Un médecin en a eu 5 et un autre a eu 6 patients. Un seul médecin déclare avoir entre 15 et 20 patients dans sa patientèle qui ont pu bénéficier du traitement.

L'accès au traitement a été jugé difficile pour 10 médecins (22,7%), et simple pour 16 médecins (36,4%). Les 18 autres (40,9%) n'ont jamais eu à organiser de telles injections ne sont donc pas concernés par la question.

Les médecins ont trouvé plusieurs obstacles à l'utilisation de ces anticorps monoclonaux. L'obstacle plus fréquemment décrit (65,1%) est l'organisation (savoir qui contacter et comment). Le deuxième (58,1%) est le délai court entre diagnostic et administration. Vient ensuite (41,9%) le manque d'information des médecins.

L'évolution trop rapide des variants et/ou des indications des anticorps est mentionnée par 34,9% d'entre eux. La réticence des patients est un obstacle pour 14% d'entre eux. Cinq médecins (11,6%) ont sélectionné le manque d'information des patients. D'autres motifs ont été décrits par un médecin à la fois : pas de place en HAD, manque de personnel dans la structure qui gère les injections, complexité dans les choix des anticorps en fonction des variants, réticence de l'expert en ligne

responsable de l'injection. Un médecin ne pense pas avoir les compétences nécessaires à leur utilisation. Un autre médecin ne voit pas d'obstacle à l'utilisation de ces anticorps.

La majorité (81,4%) pense qu'une administration de ces traitements en HAD est utile.

La dispensation en ambulatoire, entre pharmacies de ville, médecins généralistes et IDE libéraux, est irréalisable selon 21 (48,8%) des répondants.

Parmi eux, 16 ont donné leur avis sur les facteurs qui limitent la réalisation d'une telle dispensation en ville. Le manque de temps est cité 7 fois. La notion de « chronophage » est également citée 7 fois. La difficulté d'organisation est citée 3 fois, comme la difficulté de coordination. La question de sécurité du patient est citée 3 fois également. Les autres facteurs limitants sont la difficulté d'indication/prescription des traitements et le manque de formation spécifique, cités 2 fois chacun, et le manque de personnel spécialisé, cité une fois.

A la question « Seriez-vous prêt à remplir une demande internet pour obtenir le traitement et compléter un dossier de suivi après les injections », 56,8% répond par un non.

Pour la dernière question, un avis est demandé sur les circuits d'information, d'obtention et de délivrance mis en œuvre concernant ces médicaments. Trente réponses ont été enregistré. Cinq ne donnent pas d'avis car ne se sentent pas

concernés. Onze participants sont plutôt satisfaits des moyens mis en place, mais émettent quelques réserves. Un médecin trouve cette méthode inefficace. Sept pensent que le circuit mis en place est trop complexe. Trois répondants signalent la charge administrative. Trois avis évoquent une quantité d'information trop conséquente. Les autres réponses sont assez diverses. Un médecin indique que le numéro de téléphone de la cellule était mal renseigné sur le mail d'information que l'URPS a fait circuler. Un autre signale la lenteur de la mise en place du traitement qui a induit une hospitalisation en réanimation de deux mois pour une de ses patientes.

5.5 Discussion

La majorité des médecins répondants sont jeunes (65.9% déclarent avoir moins de 45ans) et exercent depuis moins de 20 ans (72.7% des participants). Les répondants représentent donc un échantillon des futurs médecins alsaciens, qui devront probablement faire face à des épidémies futures. Ces réponses peuvent donc être exploitées comme point de départ pour une discussion sur les améliorations à apporter aux protocoles qui ont été mis en place, concernant ce type de traitement, en cas d'épidémie future. Le taux de réponses est, malgré tout, trop faible pour pouvoir tirer une conclusion généralisée à ce questionnaire.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les causes de ce faible taux de réponses. Un axe de réflexion concerne la population en elle-même. Les médecins généralistes consacrent déjà beaucoup de temps pour les tâches administratives inhérentes à leur cabinet. (30)

Je n'ai pas trouvé d'études qui explorent les motifs d'intérêt ou de refus des médecins généralistes en ce qui regarde les thèses ou les études de recherches.

Une autre hypothèse pourrait être un manque d'intérêt des médecins généralistes en ce qui regarde mon questionnaire en particulier. En effets, seulement 42% des médecins ont ouvert le mail contenant le lien vers mon questionnaire. Ceci peut

s'expliquer par le manque d'intérêt que ma demande a pu générer ou par le manque d'intérêt sur le sujet lui-même, ce qui expliquerait aussi le faible pourcentage de médecins ayant participé à un webinaire, ou une conférence, sur ces thérapies. Cela est compréhensible car cette famille de traitement n'est pas utilisée dans la pratique courante des médecins généralistes. Pourtant, la moitié dit avoir consulté les documents concernant ces traitements. Je peux donc supposer que les traitements de la COVID-19 intéressent les médecins généralistes.

Ceux qui n'ont pas consulté ces documents, ne l'ont pas fait, surtout par manque de temps. Ce qui est intéressant à noter c'est que 57.1% ne se sont pas renseignés par manque de motivation au vu des changements trop fréquents des recommandations officielles et 28.6% par manque de résumé. La charge de travail, conjugué à la charge administrative sont peut-être un si grand fardeau que les médecins ne trouvent plus ni le temps, ni la motivation de se documenter sur les dernières thérapies disponibles contre une pandémie qui a amené à bout de souffle, non seulement le système hospitalier, mais aussi les médecins de premier recours. Les DGS urgents beaucoup trop fréquents, et souvent chargés en informations, ont induit une lassitude chez les médecins, et finalement au renoncement aux dernières connaissances.

Les résultats de cette enquête pourraient servir d'aide aux institutions pour modifier la façon d'informer les médecins, en allégeant le contenu de leurs messages. Cela permettrait un gain de temps, une acceptation plus aisée des informations et une assimilation des informations plus agréable.

En ce qui regarde l'utilisation de ces anticorps, 30 médecins (68.2%) disent avoir eu des patients qui ont été traités, mais seulement 24 (55.8%) ont essayé de faire bénéficier leurs patients de ces traitements. La discordance entre ces 2 pourcentages peut venir du fait que certains patients ont reçu le traitement prescrit par un médecin spécialiste, sans l'implication du médecin traitant. La question portait sur le nombre de patients qui ont été traités sans distinction entre les deux indications. Cette différence est sûrement due à une plus grande participation des médecins généralistes dans l'indication curative de ces thérapies. Elle se reflète aussi dans les réponses. En faisant la somme des patients qui ont reçu le traitement en préventif, le résultat est de 25 patients. Le nombre de patients qui ont reçu le traitement en curatif est de 51.

Malgré les mails envoyés par l'URPS et l'ARS, seulement 5 médecins sur 44 ont fait appel à la cellule dédié. La majorité des médecins ont fait appel directement à

l'hôpital afin d'obtenir ces traitements pour leurs patients. Cela pourrait expliquer pourquoi le principal obstacle à l'utilisation de ces anticorps était l'organisation selon les répondants. Une autre réponse qui va dans même sens, citée par 41,9% des participants, est le manque d'information des médecins.

L'existence de la cellule n'a pas été suffisamment mise en avant par les institutions ce qui a rendu l'obtention du traitement difficile. On pourrait aussi supposer que les médecins n'ont pas compris l'intérêt d'une telle organisation ou encore que la formation exceptionnelle d'une cellule dédiée a bousculé les habitudes de certains médecins et rendu l'accès au traitement difficile.

Un autre obstacle important, cité par 57.1% des répondants, est l'évolution des variants et le changement fréquent d'anticorps. Ce paramètre n'est évidemment pas modifiable et fait partie intégrante de la science biomédicale. Les connaissances évoluent pour tout type de maladie et pour leurs traitements. La particularité relative à la COVID-19 et aux anticorps monoclonaux, est la vitesse avec laquelle les recommandations ont évolué. Sur le site de la HCSP, on dénombre 201 publications concernant la COVID-19, publiés entre le 27 février 2020 et le 07 Juillet 2022 (33).

La grande majorité des répondants (81.4%) pensent qu'une administration en HAD est utile, mais seulement la moitié d'entre eux (51.2%) pensent qu'un circuit entre professionnels de ville soit réalisable. Encore une fois, le temps est le principal obstacle cité. La notion de « manque de temps » ou « chronophage » figure parmi 14 réponses sur 16 (87.5%). La planification est mentionnée par 6 médecins (37.5%). Comme on a vu, les médecins n'ont pas le temps de se tenir informer. Il paraît normal qu'ils ne pensent pas avoir le temps pour organiser des telles perfusions.

Un autre obstacle qui freine l'administration ambulatoire, cité 3 fois, est la sécurité du patient. Je ne suis pas forcément d'accord avec cela. Les études ont montré une très faible proportion de patient qui ont fait des réactions à la perfusion et encore moins ceux qui ont fait une réaction anaphylactique au traitements. Les patients que j'ai traités moi-même ont très bien toléré ces injections. En ce qui concerne les vaccins, tous les médecins connaissaient la conduite à tenir en cas de réaction allergique. Je ne comprends pas en quoi faire de telles injections en cabinet de ville pourrait mettre en danger le patient. En tout cas, pas plus que des injections d'un nouveau vaccin.

Le parcours de soins mis en place a été jugé satisfaisant par 11 médecins sur 30 (36.6%), mais parmi eux, seulement 6 (20%) n'ont aucune réserve. Les médecins apprécient le fait d'être épaulé dans cette démarche et d'échanger avec un confrère. Ils décrivent l'organisation comme facile, efficace, rapide, simple ou bien organisé. La mise en place d'une cellule a donc été utile.

D'un autre côté, 12 participants (40%) émettent des critiques. Ils décrivent ce parcours de soins comme « inefficace » ou « trop complexe » et « chronophage ». Parmi eux, 2 (6.6%) se plaignent de la lenteur de la mise en place, 4 autres (13%) se plaignent du nombre trop important de documents reçus et 6 (20%) se plaignent de la complexité de l'organisation.

Les médecins sont globalement soulagés de ne pas avoir à s'occuper de l'organisation pour la mise en place de ces traitements. Pourtant ils ne semblent pas totalement satisfaits. Ils auraient aimé un circuit plus court, plus rapide et plus facile d'accès.

Conclusion de Thèse

Parcours de soins, opinions des médecins généralistes concernant les anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 et expérience à la cellule régionale ARS

Les anticorps monoclonaux possèdent plusieurs avantages. Leur production est bien connue et a été optimisée au cours du temps pour en faire des traitements efficaces et sûrs. La rapidité de production en fait un atout considérable en cas de nouvelle épidémie.

Actuellement, le frein principal à leur utilisation est l'organisation. La nécessité d'injecter dans un établissement de soins étant le principal obstacle.

Les médecins généralistes sont déjà très occupés par leurs pratiques quotidiennes et manquent de temps pour s'informer sur les dernières thérapies, particulièrement quand elles sont produites d'une façon très importante comme ça a été le cas. Ils ont encore moins l'opportunité d'administrer et surveiller les patients.

Pour permettre à certains d'entre eux de prendre part à ce type de projet, il faut simplifier les démarches administratives au maximum et optimiser le circuit d'information, en le simplifiant, afin que les nouveautés soient assimilées par tous.

La création d'une cellule dédiée a été utile mais il aurait fallu aller plus loin. La mise en place d'un service disposant de quelque lit, du matériel et du personnel pour les perfusions aurait permis une prise en charge rapide et efficace.

VU
Strasbourg, le 15.9.2022
Le président du jury de thèse
Professeur..... HANRIKHA

VU et approuvé
Strasbourg, le 19 SEP. 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



Abréviations

AAP : autorisation d'accès précoce

ARS : agence régionale de santé

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

BAU/ml : unité standard OMS

DGS : direction générale de la santé

HAD : hospitalisation à domicile

IM : intramusculaire

IV : intraveineuse

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SC : sous cutané

URPS : Unions régionales des professionnels de santé

PUI : pharmacie à usage interne

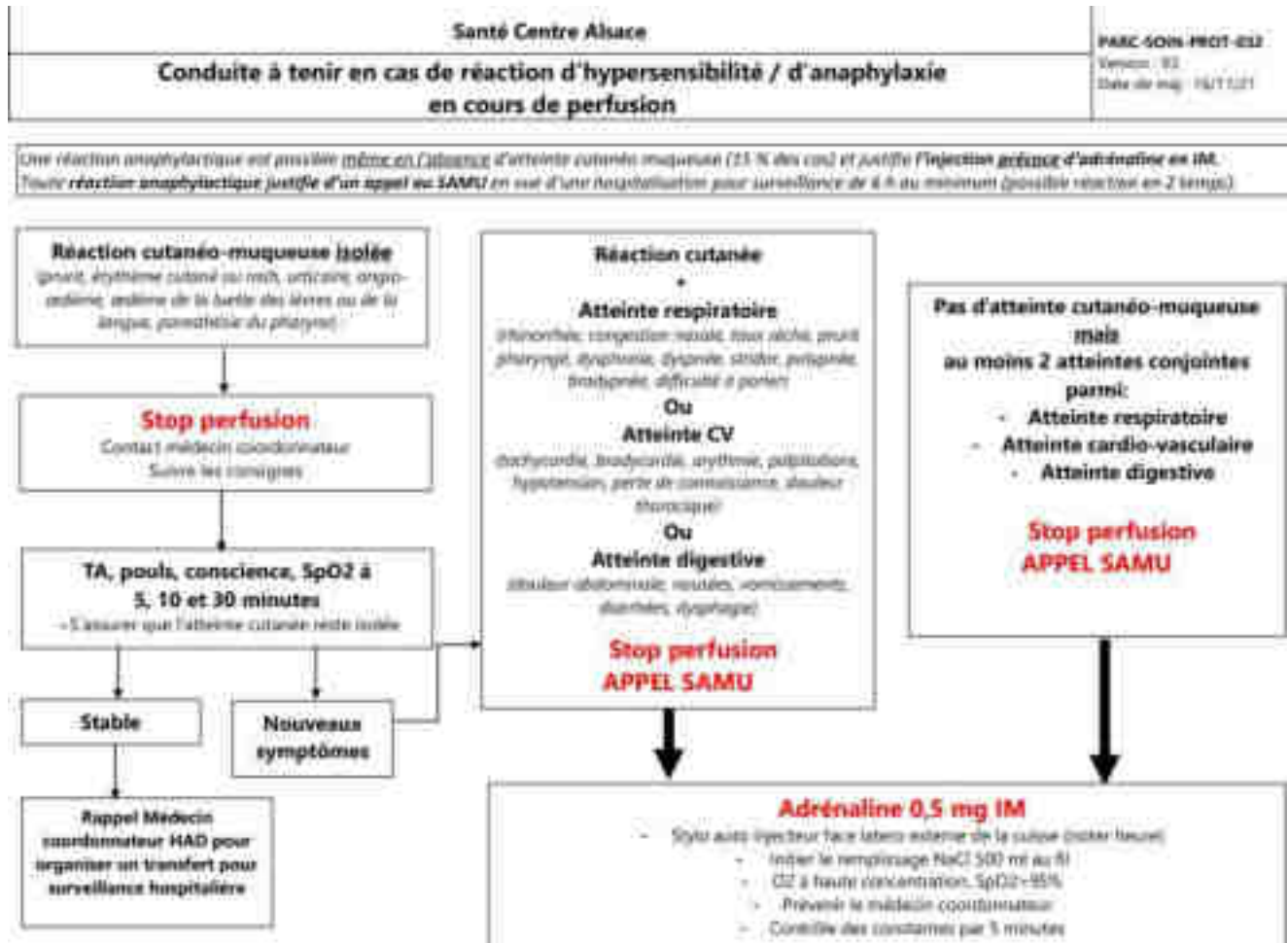
RBD : receptor binding domain

VRS : virus respiratoire syncytial

Score NYHA : New York Heart Association

Annexes

Annexe 1 : protocole de prise en charge en cas de réaction anaphylactique



Annexe 2 : Réponses au questionnaire

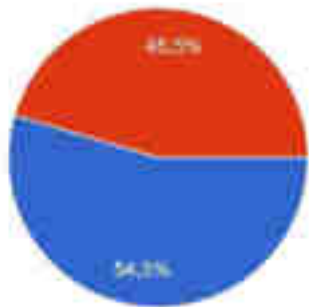
Quel âge avez-vous ?

44 réponses



Vous exercez

44 réponses



Type d'exercice

44 réponses



- Liberal
- Hospitalier
- Mixte

Nombre d'années d'exercice

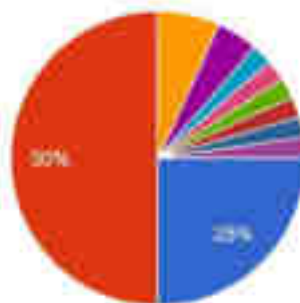
44 réponses



- moins de 5 ans
- entre 5 et 10 ans
- entre 10 et 20
- entre 20 et 30
- entre 30 et 40

Mode d'activité

44 réponses



- cabinet individuel
- cabinet de groupe
- maison de santé
- Option 4
- Remplacement
- mode de remplacement (cabinets de gr...
- remplacement
- Centre hospitalier

▲ 1/2 ▼

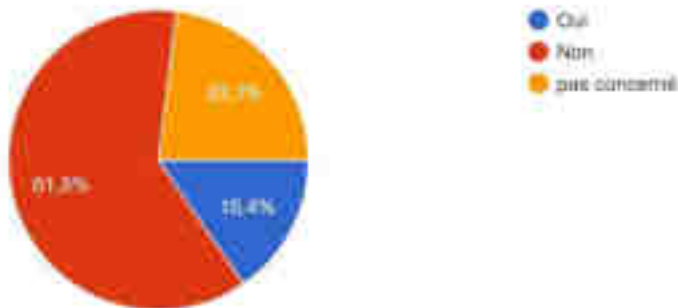
Vous est-il déjà arrivé de contrôler le taux d'anticorps après vaccination chez vos patients qui présentent un déficit immunitaire, dû à une pathologie ou à un traitement ?

44 réponses



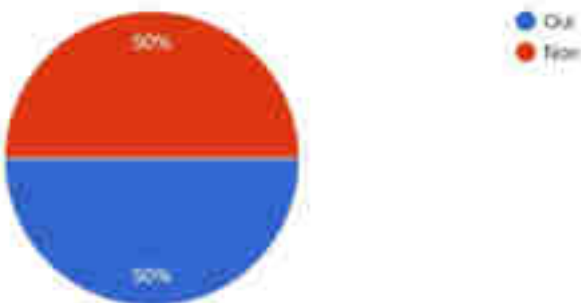
Si oui, le faites-vous de manière systématique ?

39 réponses



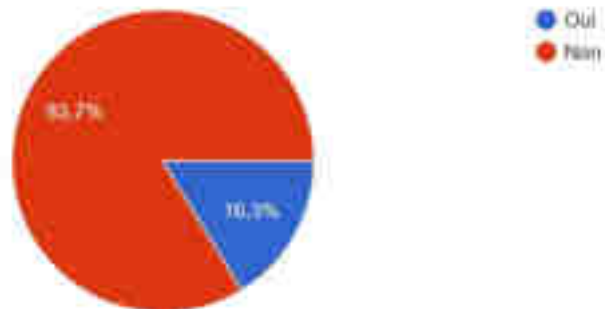
Avez-vous consulté les documents de l'ANSM (résumé des caractéristiques du produit [RCP], Protocole d'utilisation thérapeutique [PUT]) concernant les anticorps monoclonaux suite à 1 'DGS urgent' ?

44 réponses



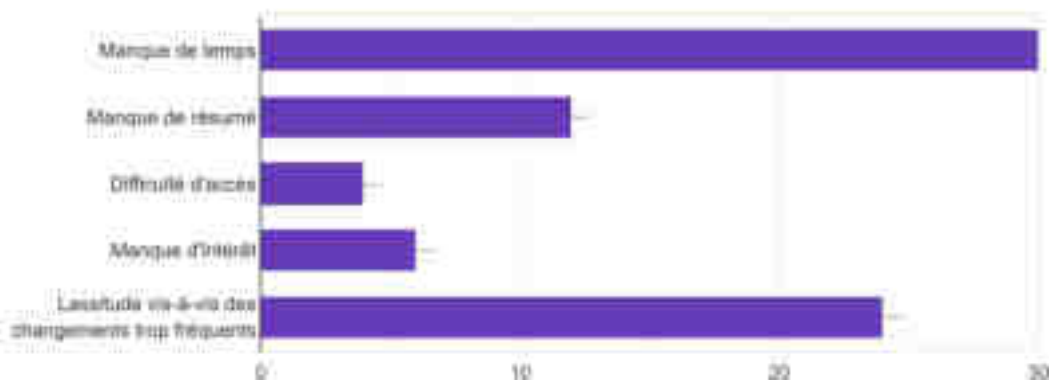
Avez vous déjà suivi une formation (webinaire, conférence, autre...) sur les anticorps monoclonaux dirigé contre la Sars-Cov 2 ?

43 réponses



Quels facteurs ont limité l'accès à ces connaissances ? (plusieurs réponses possibles)

43 réponses



Avez vous déjà essayé de faire bénéficier vos patients de ce traitement ?

43 réponses



Dans votre territoire, à qui ou à quelle structure, avez-vous fait appel pour obtenir ces traitements ?

28 réponses

HAD

CHU

cellule des anticorps + HAD

GHSV, pharmacie

chu

Rhumatologie Pr. Gottenberg

Chu

service de rhumatologie du pr gottenberg

Hôpital de Haute-pierre Service de rhumatologie

HAD Nord Alsace

Chu Haute-pierre

Structure dédiée CHU Strasbourg

service dédié du chu de Strasbourg

CHU, clinique Sainte Anne

Centre hospitalier

CHU Nancy

chu Strasbourg

je ne l'ai pas fait, mais informé que l'un de mes patient en bénéficiait

cellule de coordination des FUS

service d'infectiologie du CHU

centre hospitalier

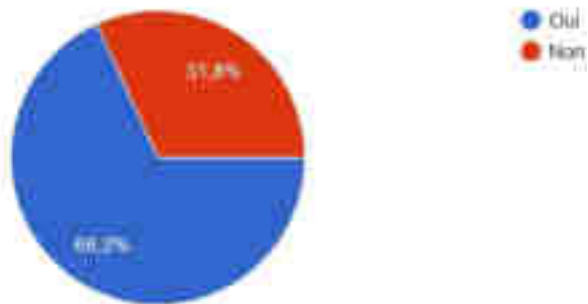
hôpital

médecin du CHU strasbourg référent

Hôpital

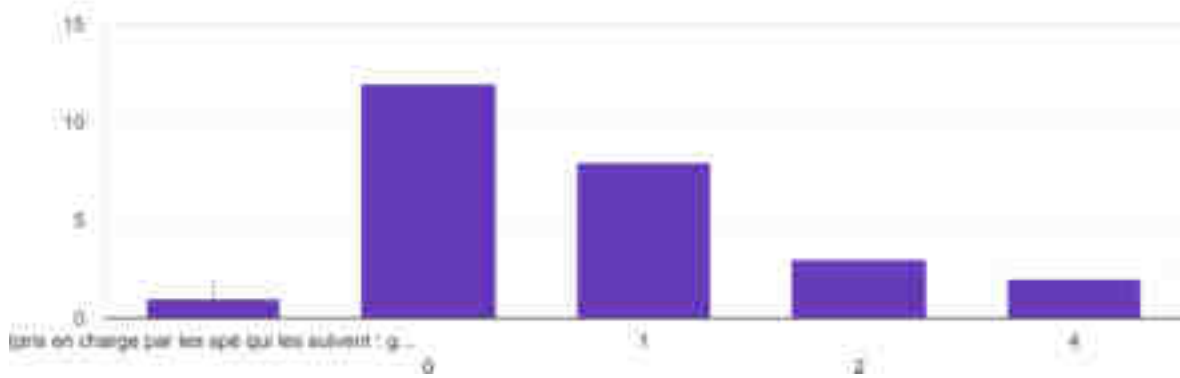
Certains de vos patients ont-ils été traités ?

44 réponses



Si oui, combien ont pu en bénéficier en préventif ?

26 réponses



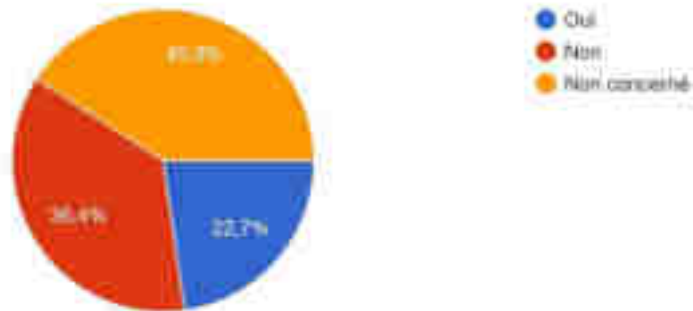
Si oui, combien ont pu en bénéficier en curatif ?

29 réponses



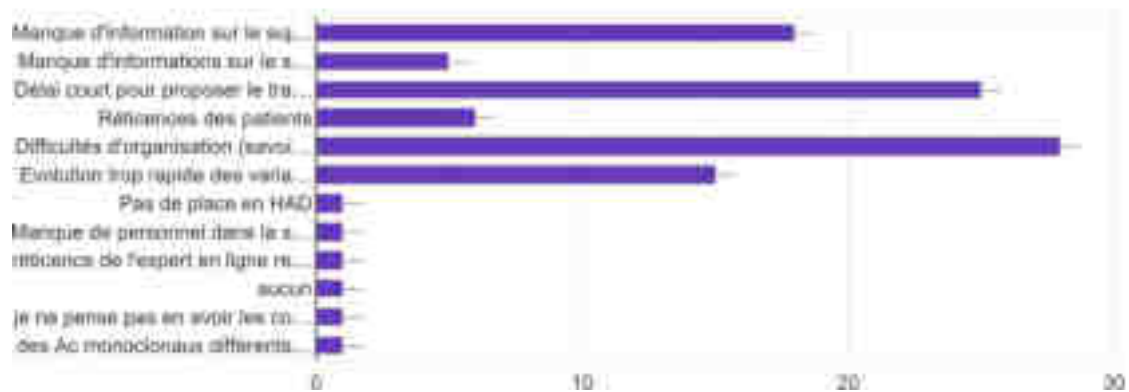
Avez-vous trouvé difficile l'accès à ce traitement ?

44 réponses

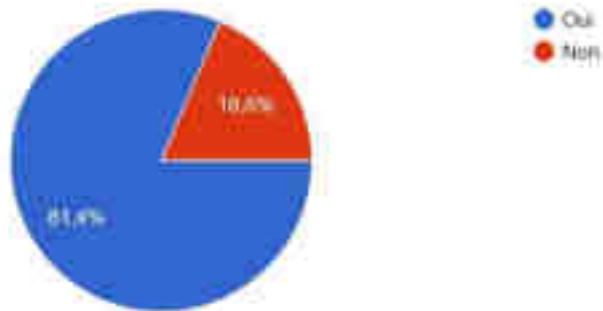


Quels vous paraissent être les principaux obstacles à l'utilisation de ces anticorps monoclonaux ?

43 réponses



Pensez vous que l'administration de ces anticorps en hospitalisation à domicile puisse être utile ?
43 réponses



Pensez vous qu'une dispensation entièrement en ambulatoire (entre pharmacie de ville, médecins généralistes et IDE libéraux) soit réalisable ?
43 réponses



Si non : quel pourrait être le(s) facteur(s) limitant(s) ?

18 réponses

Le temps de surveillance post perfusion trop long en libéral

Manque de temps, pbl du temps surveillance sur place

Manque de temps , prescription qui reste très rare et s'investir autant pour cela me paraît rédhibitoire

Le temps

manque de temps

Organisation difficile, manque de personnel compétent et formé

manque de formation et nous sommes déjà sursaturés

manque de temps

trop chronophage

niveau de compétence , coordinations , éloignement

COORDINATION DIFFICILE à mettre en oeuvre

manque de temps (surtout pour la surveillance du patient après le traitement)

difficulté de l'indication/ difficultés administratives de prescriptions (Cf Paslevit)/ temps nécessaire pour la surveillance du patient/ environnement du patient /

dans l'état actuel des choses, de nombreux freins : la sécurité d'emploi en ambulatoire, la nécessité de bcp de temps de coordination pour le mettre en place au domicile, les nombreuses molécules en fonction de la situation / des variants, etc.

manque de temps (et chronophage !) , au vu de la gestion de mon cabinet médical;

Inclusion dans l'organisation habituelle des différents intervenants

Seriez-vous prêt à remplir une demande spécifique, sur internet, afin d'obtenir les anticorps pour votre patient, et à compléter un dossier de suivi a...izaine de page (comprenant 10 à 15 items environ)
44 réponses :



Quel est votre avis concernant le circuit d'information, d'obtention et de délivrance de ce médicament ?

10 réponses

C'est très compliqué... On a trop d'infos

-

1 seul site pour toutes les ATU

les numéros de téléphone sur les mails URPS étaient faux, heureusement le mail marche, et le médecin coordinateur très réactif. Pour Paxlovid, le site internet est bien fait, pourquoi pas l'imiter pour les Ac. Quelle différencier les patients qui ont besoin des Ac ou qui relèvent du paxlovid (qui est mal toléré, cela dit en passant)?

pas assez clair, manque d'informations

Lenteur de la mise en oeuvre ayant conduit pour une de mes patientes à être récusée puisque devenue oxygénodépendante avec séjour de 2 mois en réa à la clé ! Amélioration du délai de délivrance (idéalement de l'heure qui suit la demande)

Chronophage

Assez simple si l'on sait à qui s'adresser

Eligibilité des patients

Le service répond très cordialement et efficacement aux questions

Il est inefficace

Bien organisé en Alsace, par contre pour une patiente positive en etspad transférée en air pour avoir une chambre seule, la perfusion n'a pas pu se faire en had et le coût non pris en charge par l'établissement a empêché la réalisation du traitement.

Administration parisienne...

Correct

Essentiellement reçu PAR ARS (trop de doc) et l'urps (qui me convient mieux)

Circuit plus complexe et chronophage. aura 1 on le temps dans une journée déjà très chargée ? (10 pages à remplir !!!) Les rémunérations doivent suivre. Mais réel bénéfice pour le patient.

Trop d'infos et trop long

Lourdeur administrative

Pas d'avis car pas assez de connaissances sur le sujet

Apparemment très compliqué

Trop de documents, trop d'administratif, trop peu de délai pour la mise en place

sans avis

complexe mais accessible

j'avoue ne pas le connaître

Laborieux

traitement efficace mais demandant des démarches complexes et du temps qui est un facteur limitant actuellement en plus du manque de moyen et de personnel

je trouve qu'il est plutôt bien organisé sous la forme actuelle et permet d'échanger avec des confrères spécialistes par rapport aux indications/effets secondaires

facile et rapide

non concernée pour l'obstetion et la délivrance

très bon échange avec le médecin référent ce qui facilite la démarche, indication et efficacité du traitement à préciser dans les prochains mois

Références

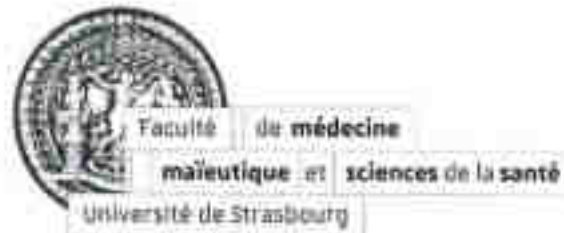
1. Delfraissy JF, Atlani-Duault L, Benamouzig D, Bouadma L, Cauchemez S, Chirouze C, et al. FIN D'ANNEE 2021 : COMMENT CONCILIER LES ENJEUX SANITAIRES ET SOCIETAUX ? 2021;25.
2. Santé Publique France. Le SRAS-CoV, un coronavirus à l'origine d'une épidémie mondiale d'une ampleur considérable [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/le-sras-cov-un-coronavirus-a-l-origine-d-une-epidemie-mondiale-d-une-ampleur-considerable>
3. Inserm. La science pour la santé [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
4. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Mortality Analyses [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
5. Insee. En quatre vagues, l'épidémie de Covid-19 a causé 116 000 décès et affecté le système de soins. 2021; Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5432509?sommaire=5435421#:~:text=CONTENU-En%20quatre%20vagues%2C%20l'epidemie%20de%20Covid%2D19%20a,affec%20t%20le%20syst%20me%20de%20soins&text=La%20pand%20mie%20de%20Covid%2D19%20s'est%20traduite%20en%20France,puis%20pendant%20l'annee%202021.>
6. HCSP. Covid-19 : actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 oct [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>
7. Inserm. Un quart des formes sévères de Covid-19 s'expliquent par une anomalie génétique ou immunologique [Internet]. Salle de presse 2021 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-quart-des-formes-severes-de-covid-19-sexpliquent-par-une-anomalie-genetique-ou-immunologique/43635/>
8. Santé Publique France. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
9. Faculté de Pharmacie de Lille. Structure d'une Immunoglobuline [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html

10. A. Perani. Cultures d'hybridomes : production d'anticorps monoclonaux, étude de l'apoptose et application à la toxicité de surfactifs. Alimentation et Nutrition. Institut National Polytechnique de Lorraine, 1995. Français. [Internet] Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01776467/document>
11. Marston HD, Paules CI, Fauci AS. Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases — Borrowing from History. *N Engl J Med* [Internet]. 19 avr 2018 [cité 27 mai 2022];378(16):1469-72. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1802256>
12. Faculté de Pharmacie de Lille. Type d'anticorps monoclonaux [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html
13. Faculté de Pharmacie de Lille. SARS-CoV-2 [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://acthera.univ-lille.fr/co/SARS-CoV-2.html>
14. Lilly. Etesevimab/Bamlanivimab RCP [Internet]. 2021. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c51a4c82bab8f22690e7befd0bf33ebe.pdf
15. ROCHE. Ronapreve-RCP-final.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/03/ronapreve-rcp-010921-final.pdf>
16. ASTRAZENECA. Evusheld-RCP.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/24/20220323-apac-evusheld-rcp.pdf>
17. HCSP. Avis relatif à l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition de Covid-19. 11 avr 2022;12. [Internet]. Disponible sur : https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20220411_utildevusenprop prexpodecovi.pdf
18. GlaxoSmithKline. Xevudy-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_fr.pdf
19. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 7 oct 2021 [cité 27 mai 2022];385(15):1382-92. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>
20. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 20 avr 2022 [cité 27 mai 2022];0(0):null. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620>

21. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* [Internet]. 18 nov 2021 [cité 27 mai 2022];385(21):1941-50. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107934>
22. Parker EPK, Desai S, Marti M, Nohynek H, Kaslow DC, Kochhar S, et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *Lancet Glob Health* [Internet]. 1 mars 2022 [cité 27 mai 2022];10(3):e326-8. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00593-3/fulltext#bib3](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00593-3/fulltext#bib3)
23. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *Lancet Microbe* [Internet]. 1 janv 2022 [cité 27 mai 2022];3(1):e52-61. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666524721002676>
24. Mistretta VI, Cavalier E, Collette J, Chapelle JP. Production des anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*. :5.
25. ANSM. RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°5 Bamlanivimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion Etesevimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/21/20220121-atu-bam-ete-resume-rapport-n5-vf.pdf>
26. ANSM. RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°5 Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/21/20220121-atuc-ronapreve-resume-rapport-n05.pdf>
27. ANSM. RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2 Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/03/20220603-aap-prophylaxie-ronapreve-resume-rapport-n2-2.pdf>
28. Astrazeneca. Dynamique d'inclusion dans le cadre de l'accès précoce. 2022;5. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/19/20220519-aap-evusheld-dynamique-dinclusion-acces-precoce-du-0905-au-150522.pdf>
29. EMA. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Ritonavir [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ritonavir-mylan-epar-product-information_fr.pdf
30. Mutuelle du médecin. Les médecins généralistes inquiets face à la dérive des tâches administratives [Internet]. 2018 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mutuelle-du-medecin.fr/presse/11-les-medecins-generalistes-inquiets-face-a-la-derive-des-taches-administratives.html>

31. EMA. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Comirnaty [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
32. EMA. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Spikevax [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf
33. HCSP. Le point sur La Covid-19 [Internet]. 2022 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/PointSur/2>
34. HCSP. Courrier relatif à l'utilisation du sotrovimab dans le Covid-19 [Internet]. 10 Mai 2022. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1229>
35. Hugh Montgomery, F D Richard Hobbs, Francisco Padilla et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, The Lancet Respiratory Medicine, [Internet]. 2022. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1)

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 : LECIMIO Prénom : PAOLO

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 Strasbourg le 13/10/2022

RÉSUMÉ :

La pandémie de COVID-19 a eu un impact important en terme de santé publique mais a aussi permis des progrès important en terme d'organisation et de nouvelle thérapies antivirales. Ma place au sein de la cellule régionale de l'ARS, dédié à l'aide à la prescription et à l'organisation des anticorps monoclonaux contre le COVID, m'a aidé à mettre en évidence les difficultés de communications entre les institutions et la médecine ambulatoire. Dans cet écrit, je vais décrire les anticorps monoclonaux utilisé en France pour lutter contre la pandémie, leurs efficacités et leurs effets indésirables. Je partagerai ensuite mon expérience personnelle au seins de la cellule et les résultats obtenu avec les patients traités. Cette thèse a pour objectif d'analyser la relation entre les médecins généralistes et le système hospitalier à travers les freins et les motivations des médecins généralistes à la prescription des anticorps monoclonaux contre ce virus. Une enquête a été créé, et diffusé par mail par l'URPS du Grand EST, afin de recueillir les opinions des médecins généralistes sur ces traitements et sur l'organisation mise en place. Les résultats montrent que les médecins ne sont pas suffisamment au courant des derniers traitements et de l'organisation mise en place. Le manque de temps, la quantité importante d'informations et le changements fréquents, sont les principaux obstacles mit en avant. La création d'une cellule dédiée a été en revanche bien perçue par la plupart.

Rubrique de classement : médecine générale

Mots-clés : COVID-19, Anticorps monoclonaux, enquête, médecin généraliste,

Président : Pr. Hansmann Yves

Assesseurs (si non HU, préciser la qualité) : Pr Gottenberg Jacques-Eric, Dr Gries Jean-Luc,
Dr Pain Laure, Dr Gourieux Bénédicte, Pr Andres Emmanuel

Adresse de l'auteur : 41 rue maréchal Foch, 57540 Petite Rosselle