



HAL
open science

Étude des déclarations d'effets indésirables et des demandes de renseignements concernant la vaccination contre la COVID-19 adressées par les médecins généralistes au centre régional de pharmacovigilance d'Occitanie-Est

Simon Guibert

► **To cite this version:**

Simon Guibert. Étude des déclarations d'effets indésirables et des demandes de renseignements concernant la vaccination contre la COVID-19 adressées par les médecins généralistes au centre régional de pharmacovigilance d'Occitanie-Est. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03599292

HAL Id: dumas-03599292

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03599292>

Submitted on 7 Mar 2022

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

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



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

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Simon GUIBERT

Le 10/12/2021

Étude des déclarations d'effets indésirables et des demandes de renseignements concernant la vaccination contre la COVID-19 adressées par les médecins généralistes au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Occitanie-Est

Directeur de thèse : Pr Jean-Luc FAILLIE

JURY

Président : Pr Éric DELAPORTE

Assesseurs :

Pr Jean-Luc FAILLIE

Dr Béatrice LOGNOS

Dr Marc SOISSONS

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Simon GUIBERT

Le 10/12/2021

Étude des déclarations d'effets indésirables et des demandes de renseignements concernant la vaccination contre la COVID-19 adressées par les médecins généralistes au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Occitanie-Est

Directeur de thèse : Pr Jean-Luc FAILLIE

JURY

Président : Pr Éric DELAPORTE

Assesseurs :

Pr Jean-Luc FAILLIE

Dr Béatrice LOGNOS

Dr Marc SOISSONS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORiot Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÉ Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<u>MCU-PH de 2^{ème} classe</u>	
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

Remerciements

A Monsieur le Professeur Éric DELAPORTE,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, je vous en remercie vivement.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc FAILLIE,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Je te remercie tout particulièrement pour ta réactivité et ton aide précieuse lors de ces longues heures de travail.

Merci encore de m'avoir accordé ta confiance.

A Madame le Docteur Béatrice LOGNOS,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Marc SOISSONS,

Merci beaucoup d'avoir répondu présent et de me faire l'honneur de faire partie de ce jury, surtout qu'il y avait de la concurrence. Pour toi aussi c'est une première aujourd'hui, et je suis heureux de partager cela avec toi. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi à Servian, et j'espère continuer encore longtemps. Merci Marc.

Merci à tous les médecins et équipes paramédicales qui m'ont enseigné et accompagné durant toutes mes années d'études.

A ma famille,

Papi Jacques, je pense très fort à toi aujourd'hui.

Mon grand regret en ce jour est que tu ne sois pas présent, que tu ne puisses pas filmer et tout immortaliser comme à ton habitude, et que l'on ne puisse pas trinquer ensemble pour la fin de mes études. Tu m'auras appris le goût du travail et des bonnes choses.

Cette thèse est aussi pour toi, tu me manques.

Mamie Liliane, tu m'honores de ta présence aujourd'hui, tu ne peux pas imaginer à quel point cela me ravit. Je pense que si j'ai réussi à arriver jusqu'ici c'est probablement un peu grâce à ta potion magique. Merci.

Mamie Lélette, les meilleurs vols au vent au monde... ce sont bien sûr les tiens. Merci pour ces souvenirs d'enfance à Troyes, les tartes aux abricots, les Suchards, le chocolat noir de la petite boîte de la cuisine. Échanger avec toi au sujet des résultats de l'ESTAC est toujours un plaisir. Un petit bout de femme, qui ne se laisse pas marcher sur les pieds.

Papi Maurice, tu « pousses le bouchon un peu loin »... Je suis sûr que si tu avais pu être là aujourd'hui, tu aurais apprécié cette blague. Merci pour tous ces après-midis à nous emmener inlassablement sur le terrain de BMX avec Jo, et merci pour ces belles découvertes cinématographiques... Je pense fort à toi et à mamie aujourd'hui et je sais que vous êtes avec moi par la pensée.

Maman, la meilleure, je ne serai pas là sans toi, je te dois tout.

Merci pour tous tes encouragements et d'avoir été là pour me rebooster quand il le fallait.

Je te dédie cette thèse.

Merci encore pour tes relectures répétées afin de traquer mes « moindres » fautes... Je pense qu'on a évité la castastrophe... J'espère te rendre fière.

Je t'aime fort.

Papa, merci pour la motivation et l'envie que tu me transmets chaque jour, dans mes moments de doute tu as su me relancer parfois avec un poil de pression, mais de la « bonne pression ».

Si je suis arrivé jusqu'ici c'est largement grâce à toi, je te dois beaucoup, merci pour tout.

Je t'aime fort.

Par contre ne l'oublie pas, la caisse de champagne tu l'as un peu eu grâce à moi.

Tatie Dominique, merci pour ta bienveillance, ton écoute, ton extrême gentillesse et ta bonne humeur. Chaque passage pour les fêtes de fin d'année à Maintenon est comme une parenthèse pour faire un point sur l'année passée avant d'attaquer, rechargé à bloc, l'année suivante.

Tonton Gilou, le baryton de Maintenon, merci pour ces réveils (un peu tôt) en musique, j'appréhende un peu l'apprentissage du violoncelle pour l'hiver à venir... Merci pour toutes ces discussions partagées ainsi que mon initiation au Golf, dont j'ai gardé quelques bons restes.

Claire, cousine, que de souvenirs d'enfance, je suis heureux de partager de plus en plus de temps avec toi, tu le sais tu pourras toujours compter sur moi, surtout pour te conseiller et te rassurer quant à la stabilité d'un bateau au mouillage... A quand nos prochaines vacances ?

Hugo, mon cousin préféré, le plus beau, merci pour ces exterminations de zombies jusqu'à 4h du mat', j'attends avec impatience notre prochaine bringue parisienne. J'en profite pour saluer ta **Valentine** que j'apprécie beaucoup.

Tatie Régine, merci de m'accueillir, de plus en plus souvent, en Ardèche. Ce n'est pas si loin de Montpellier au final et je m'y sens comme chez moi. Faites attention, je risque d'y prendre gout. Je trinque à notre future collaboration, « ecofiltro » made in France.

Tonton Michel, le pro des cavités, toujours prêt à vanner. Merci pour tes initiations à la spéléologie ainsi que pour nos « sages » discussions autour d'un petit Crassous de Medeuil et d'un bon cigare.

Laure, merci de nous avoir supporté, nous tes cousins, un peu chiants durant ces moments de vacances à Laredo. A **Adrien** que j'apprécie aussi. Félicitations à tous les deux pour votre magnifique petit Tilio, le premier petit fils de la famille.

Frédie, marraine, promis cette thèse terminée, je viendrai te voir à Saint Etienne. Merci pour le stéthoscope que tu m'as offert pour ma P1 (avec l'aide de Xavier, merci à lui aussi) qui j'en suis sûr, a veillé sur moi tout au long de mes études de médecine. « Grises bouses ».

A ma Sofsof, ma petite sœur qui n'est plus si petite, tu sais tout ce que je pense de toi. Malgré notre différence d'âge, tu m'as toujours soutenu et encouragé pendant les moments difficiles et je suis content de pouvoir parfois te renvoyer la pareil du mieux que je le peux.

Je serai toujours fier de toi. Je sais que tu aurais vraiment aimé être à mes côtés aujourd'hui, mais, « tabernacle »... ça ne plaisante pas à la fac de Rimouski !

Je t'aime fort et je pense à toi ce soir.

Jo, le Frangin avec un grand F, comme disait les parents « un frère c'est pour la vie alors faites la paix et arrête de taper sur ton frère... », je pense qu'aujourd'hui c'est plus vrai que jamais et qu'il n'y a personne dont je sois aussi proche. Merci pour tout ce que l'on partage chaque jour un peu plus et pour encore longtemps j'en suis sûr. Par contre, fais gaffe je vais passer mon niveau 4 de plongée incessamment sous peu.

Ps : Je t'aime coco

Morgane, une belle sœur mais aussi une meilleure amie, comment rêver mieux. Merci de nous supporter Jo et moi, même si concernant Jo tu n'as plus trop le choix ! Merci beaucoup de toujours être là quand il faut et d'avoir les bons mots même quand c'est compliqué. On tchin sans alcool aujourd'hui mais on remet ça en mai avec une vraie coupe ! Félicitations à tous les deux.

A ma futur petite nièce « **Buja** », tonton est déjà trop fier de toi ma petite princesse !

An, merci pour tes encouragements, j'ai finalement réussi à arriver au bout.

Je crois que le pari de la caisse de champagne a été ma petite « carotte » pour avancer, même si c'était moins une...

A ma « demi-famille », mon « demi-frère » et mes « demi-sœurs », **Mathieu** et **Elsa**, **Camille** et **Dorian**, **Madeleine** et **Robin**, mais aussi mes demi-nièces **Mimi**, **Margaux** et **Léonie**, avec qui ces week-ends œnologiques, gastronomiques et autres festivités sont un énorme plaisir à chaque fois.

Lyla, ma filleule adorée, j'espère que tu seras fier de parrain, parrain est déjà fier de toi !

Aux copains de médecine des Antilles,

Thibault, soyons honnête, sans toi ce travail n'aurait pas vu le jour, merci beaucoup pour ces précieux conseils. Je me dois de souligner ta bonne humeur inébranlable et ton « retard » légendaire.

Leslie, merci à toi aussi pour ce petit coup de pression quand il le fallait, j'en avais besoin. Ça a été un plaisir de partager cet internat avec toi.

Danitza, c'est toujours un plaisir de passer des soirées avec toi. Je te remercie car c'est au dîner que tu as organisé qu'est née l'idée de cette thèse.

A tous les copains de l'externat des Antilles, avec qui les soirées Medik West Indies ne manquaient pas de saveurs, tout particulièrement **Dounia, Mélanie, Jean-Guy, Kaka, Bicoo, Océane, Leslie, Pierrick, Julien, Yogan, Stacy, Ludo, Yann, Chocho**,.... Et tous les autres.

Même si cela fait longtemps, on se recroisera j'en suis sûr.

A mes sous colleuses,

Méline et **Aurélie**, vous êtes deux filles en or, nos chemins se sont un peu séparés avec l'internat mais Je garde des bons souvenirs de ces sous colles, pas toujours des plus productives...

A mes Co-internes et amis de l'internat de Béziers,

Parce que nos soirées, nos améliorés étaient extraordinaires et que ce semestre restera comme le plus beau de mon internat.

Chakir, « Look, if you have one shot, or one opportunity », un type colossal. Merci de m'avoir initié au casino, au « repassage de 5h du mat » ainsi qu'au passage express des files d'attente, qui l'eu crut... on a fini par l'avoir cet avion.

Et **Radia**, la radiieuse, la douceur et la gentillesse incarnée. Vous êtes un beau modèle de réussite. Je compte sur vous pour l'ouverture des cadeaux vous le savez !

La bugne, une coloc irremplaçable, je compte sur toi pour ma « ferraille » et je t'en remercie d'avance. Un gros coucou aussi à **Pedro**, un chouette breton, c'est toujours sympa de partager une bouffe ou un verre avec toi, j'attends avec impatience les sorties en voilier à Marseille.

Marine LR, meuf, je ne compte plus les fins de soirées passées ensemble. Que de bons moments, pas forcément toujours intelligents. Toujours prête à rendre service, merci de m'avoir repris, bien souvent, mes « grosses demi-journées » de gynéco... Merci pour ton amitié.

Aurélie, Man Beltai, ma compatriote, ça a été un plaisir de partager ce semestre avec toi et de faire ta connaissance. Le courant est vite passé, et malgré une petite hypoesthésie séquellaire, on s'entend toujours aussi bien. Félicitations pour votre futur petit « iel », je vous souhaite beaucoup de bonheur en Guadeloupe.

Morgane, merci pour ces tours de parking « débriefes de soirées » à refaire le monde, maintenant que la thèse est passée, c'est quand tu veux pour un verre à Narbonne ou MTP.

Sichan, un biterrois d'adoption !! Toujours chaud pour un caps, un punch ou un cul sec, je compte sur toi pour garder ta joie de vivre et ton entrain qui me plaisent tant en soirée ! Et tiens, tu viens de gagner un cul sec je crois !

Lulu, merci pour ta bonne humeur et ton franc-parler, on a passé des supers soirées. Une bonne bise à **Alex** (ou Dimitri je ne sais plus trop...), heureux de te compter parmi nous ce soir.

Justine, ta motivation sans limite m'étonnera toujours, je ne connais pas de tchatteuse comme toi. Merci pour ton inébranlable bonne humeur.

Chaumette, tu as squatté Béziers un certain nombre de fois donc ça passe... Merci pour nos soirées Ti-Punch, ça m'avait manqué. A quand la prochaine session kite ?

Julie E, un phénomène, toujours le mot pour rire, félicitations à toi et **David**, vous avez beaucoup de chance tous les deux, vous êtes beaux.

Suzon, mamie Suze, les soirées biterroises et ta chute mythique resteront gravées à jamais.

Estelle, la Poy, la légende dit que tu n'as fait aucune garde de tout ton internat, véridique ? A quand un petit verre à Toulouse ?

Manu, merci pour ton cadeau de Noël, il me va encore comme un gant. Merci énormément pour cette première expérience d'escalade en falaise, un grand moment. La bise à Prune et Anaïs.

Barbara, intimidante de prime abord, mais tellement adorable quand on te connaît un peu, ça a été un plaisir de travailler avec toi. Félicitations à Jacques et toi pour votre petite Ninon.

Jacques, encore un bon vieux, la détente à l'état pur. J'aurai une petite pensée pour la Mégane rouge la plus rapide de l'Hérault. Merci pour ces soirées mémorables partagées ponctuées de « tu veux une clope ? »

Joris, une très belle rencontre de cet internat, toujours le mot pour rire. Ça s'est joué à quelques semaines prêt pour le sprint final mais je crois que j'ai gagné, je suis bon dernier. **Lucie**, merci de m'avoir accompagné pour ma première, et probablement seule, pose d'implant contraceptif, bisous à la « pitite » Élisabeth.

Stéphanie, je n'oublierai jamais ton rire unique, une super co-interne, bravo pour ta petite Sienna.

David, l'urgentiste avec qui il faut que ça file droit, merci de m'avoir probablement plus qu'aidé à vider les urgences, en bonus je dirai « whisky-Coca »

Marine G, ma compatriote rémoise, grande fan de Céline Dion, merci de nous avoir ambiancé au karaoké du Sully. Félicitations pour le grand Charles.

A nos ortho préférés, parce qu'on a tous besoin d'un ortho, **Julien** et **Léonard**, bisous les gars.

Aux copains de la Colombière et de Lapeyronie,

Vincent, le Vince, quelques bonnes soirées à notre actif dont une mémorable daddy-shower se finissant en « où est Charlie ... », à quand la prochaine...

Camille, la force tranquille, tu es d'une patience rare, félicitations pour vos 3 petits loups.

Jessica, merci pour ta bonne humeur durant ce semestre à la Colombière, je n'oublierai pas ce premier dîner post confinement passé ensemble. Merci.

Guigui, une succursale de Décathlon à lui seul, ta chambre c'était la caverne d'Ali-Baba. Merci pour l'accueil à la Colombière. Je te renouvelle mes félicitations pour Charles.

Claudine, tout d'abord une co-interne de choc aux urgences, « el jefe », puis une acolyte de soirée hors-pair, je te remercie pour ton amitié sans faille ainsi que ta confiance, je suis fière d'être le parrain de ta fille et je t'en remercie.

Seb, un temps la pièce rapportée de Paris, tu as vite trouvé ta place à l'internat. Je pense que notre excursion en moto nous a bien rapprochés, je te remercie encore pour ta confiance.

A l'équipe de Med-Po de Nîmes,

Merci pour votre formation et votre gentillesse.

Mention spéciale à Dora, une vraie petite maman, et Marie-Laure qui était géniale malgré quelques petits « coups de fouets ».

A toute l'équipe de neurologie de Nîmes et à mes co-internes,

Merci pour votre accueil et merci d'avoir fait preuve de pédagogie pour un néophyte comme moi.

Cyril, un co-interne en or, je suis un peu désolé pour les dossiers du secteur 3 de complète refileés un peu à l'arrache... J'étais jeune... Merci pour ces fous rires échangés, tes montages photos collectors et ta bonne humeur. J'en profite pour saluer **Dorine**, partager quelques remplacements et soirées avec toi est toujours un plaisir.

Sophie, la « bonne poire » c'est vrai que ça te va bien, merci pour ton aide lors de PL un peu foireuses ainsi que ta bonne humeur à toute épreuve (ps : désolé pour nos vannes un peu lourdes durant le semestre).

Marwan, le mec le plus serviable au monde, merci pour ta bonne humeur et ton aide précieuse.

Soraya, merci pour ton soutien et félicitations pour le petit.

Théodora, je te souhaite le meilleur à Nîmes, merci pour tes conseils en neurologie.

Cécile, merci pour ta patience et ces petites CV à la bière qui faisait du bien.

Je vous remercie encore tous, ce stage n'aurait vraiment pas été le même sans vous.

A mes co-internes du MIT,

Constance, « la machine » et une joueuse de Babyfoot phénoménale. Merci pour ton aide précieuse ainsi que ta gestion hors norme des sorties inopinées.

Simon M, el professor, merci pour tes connaissances et tes conseils.

Ridvan, merci pour ta bonne humeur.

Suzon, un compère de soirée, mais aussi un co-interne de choix au MIT. Toi qui nous as quitté pour la Martinique, je bois un coup à ta santé. Force et courage pour la suite.

Cécile, merci pour ce semestre et ta bonne humeur.

Marlène, C'était un plaisir de travailler avec toi.

Marielle et Jeanne, à défaut d'avoir travaillé ensemble, merci pour ces déjeuners sympas à l'internat.

Thibault, notre pharmacien en chef, merci pour ces quelques sessions d'escalades.

A mes maîtres de stage des PO,

Merci aux **Dr Milleret** et **Olivet** de m'avoir accueilli et initié à la médecine générale en cabinet.

A la Lozère,

Merci à la Lozère pour ces magnifiques paysages et ces patients un peu bourrus mais si gentils.

Dr Jacques Seewagen, merci de me confier ta patientèle lors de mes remplacements en Lozère, merci aussi pour ta gentillesse et ta connaissance des patients, je sais que tu pourrais en parler des heures.

A toute l'équipe du cabinet médical de Servian,

Aurore, un temps ton co-interne aux urgences, tu m'as rapidement pris comme remplaçant et je t'en remercie. Merci aussi de m'avoir accueilli lors de cette soirée un peu arrosée...

J'ai une pensée pour ta petite Lucile et pour Johan. Pour finir, désolé pour tous ces petits trucs que je casse à chaque remplacements (je te jure que je ne fais pas exprès...)

Delphine, merci pour ta confiance et ta gentillesse, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi.

Vanessa, merci de m'avoir accordé ta confiance en devenant ton premier remplaçant.

Ingrid, merci de partager très souvent ce temps de midi et deux au cabinet avec moi, j'espère que la maison à bien avancé. Petite pensée à Bertrand et Armand.

Aline, merci pour tes histoires qui pimentent ces déjeuners au cabinet.

A tous les infirmiers du centre, **Seb**, le rhum ça te connaît, **Lucas**, le polonais sympathique, **Nathalie**, merci de ramener Seb de soirée, **Tony**, le gaillard toujours enjoué et **Nathalie** pour ces petites discussions partagées autour d'un café.

Vanessa, je compte sur toi pour ne jamais divulguer mes résultats de « consult diet ».

Patrice et **Magdeleine** qui complètent bien l'équipe.

Aux copains et bons vieux de Montpellier,

Mehdi, dès le premier semestre d'internat, on pourrait dire qu'une certaine accointance était née. Deux séjours en Guadeloupe plus tard, un passage par les saintes, le BSN et deux colocations, nous y voilà. Merci pour ton amitié et d'être là en toute occasion. Longue vie à cette association (Ps : Il fait passer des IRM pour 30 balles...).

Marie-Salchichas, « Claro que si hombre ! », la plus grande bringueuse de Montpellier, même si elle s'est un peu calmée... qu'elle dit... je compte sur toi ce soir. Merci pour ta joie de vivre, ta gentillesse, tes « Es-cooter » ou tes « Véziers ».

Chamont, toujours dans les bons coups. Merci de venir participer aux festivités, c'est toujours un plaisir de t'avoir sur Montpellier.

Paulo, le Panoramix des temps modernes, mon plus vieux copain montpelliérain, merci à Dorine pour notre belle rencontre. Merci pour tes vanes de 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} degrés, je kiffe bien nos après-midi badminton/bières (j'ai gagné la dernière...) ou que bières d'ailleurs. Merci beaucoup d'avoir été là quand j'en ai eu besoin ainsi que pour cette coloc de 2 jours.

Silène, welcome to Montpel, c'est un plaisir de t'avoir parmi nous, j'ai hâte de venir me former à la caserne avec toi. Félicitations à tous les deux pour votre futur petit gars.

Olaiv : l'ultime coloc, lanné la sa té belle èvèw, fout nou pwofité zanmi (je sais que tu bosses ton Créole avant votre départ). Merci pour ces 15 mois de collocation intermittente mais intensive, j'ai passé de super moments, soirées. Je réitère mes félicitations pour votre futur « iel » !!

Nico, ce bon vieux Blanc, merci de me traquenarder, bien souvent au cours d'un classique Coulisses-Fizz. Merci pour tes conseils « immo », bientôt la moitié de Père Soulas t'appartiendra, j'en suis sûr.

Philou, un orateur de renom, l'histoire en devient palpable. Merci pour toutes ces anecdotes et ces fous rires passés et futurs. Je compte sur toi pour mon programme de muscu.

Laurianne, merci de nous supporter et de nous accepter bien trop souvent chez vous, bisous au poney.

Karim, parce que même s'il n'y en pas eu tant que ça les soirées avec toi sont quand même sympas.

Terschi, un co-interne précieux, « oh j'en peux plus hoooo », un flegme extraordinaire et du Nestea. Merci pour tes conseils, j'aurai une petite pensée particulière pour ce bon vieux Jean-Seb ce soir. PS : très pratique dans une foule de rechercher un Terschi.

Marie, tu m'as sauvé mon mémoire et mon année, la dérogation me pendait au nez... Merci. Courage pour ta thèse, tu verras, s'y mettre c'est la terminer... (PS autre solution que la thèse, peut-être que « travelling cigales » ça percera un jour !!)

Léo, merci pour ce semestre en colocation, tu as apporté un peu de renouveau dans notre coloc de brutes. Au menu débats féministes et cours de yoga pour alléger tout ça.

Rouky, merci pour tes imitations plus drôles les unes que les autres, Je dois forcément trinquer à la chope en cuivre et à ton fameux kéfir, exceptionnel régulateur de transit.

Garreau, au boulot, une belle découverte de D4, merci de m'avoir emmené en trip Surf avec les autres loustics, notamment ce bon vieux Béber, supers souvenirs dont la croustillante anecdote du Kangoo, jamais élucidée.... Félicitations à **Sophie** et toi pour votre magnifique petite Philippine, j'ai hâte de fêter sur vos terres bordelaises votre mariage l'an prochain.

Béber, un artiste qui se balade par 10 degrés en short, tongues et débardeur.... T'es le meilleur !

Thomas B, merci pour ces belles découvertes œnologiques, par contre la livraison c'est pas ça... (Il y a encore 10 caisses qui attendent d'être livrées sur Paris...). Merci d'avoir égayé notre premier confinement...

Julie B, on est parmi les derniers, mais on l'a fait c'est terminé. Hâte de trinquer avec toi ce soir.

Christelle, c'est top de t'avoir dans le coin après tes multiples périples à travers le monde, je trinque à nos prochaines soirées, je passe la bonne bise à **Boris**.

J-P, à quand le prochain Pastaga ? Merci de t'occuper de « mes » patients Lozériens à Millau.

Salah, un mec adorable, félicitations pour la petite Amali.

A ma belle-famille,

Merci **Laurence** pour ces week-ends passés en Haute-Loire tous ensemble, à partager des banquets extraordinaires les dimanches midi. Merci **Thierry** de m'avoir emmené aux champignons.

Lisa, merci pour ton humeur joviale, pour toutes tes vanes plus ou moins douteuses, merci pour mon polo, et merci de respecter les règles lors de notre prochaine partie de Frizz.

Aux amis de Guadeloupe,

Stéphane, plus qu'un pote, un frangin de la première heure. Tout a débuté en 5^{ème} avec ce CD gravé... et on ne s'est plus trop quittés... Je sais que je peux compter sur toi et je t'en remercie. Je trinque à nos anciennes et futures péripéties, tu ne peux pas savoir à quel point cela me touche que tu sois là aujourd'hui, surtout en venant de Martinique (Merci tonton Hayot pour le billet !) Tu embrasseras bien **Stéphane** et **Vanessa** pour moi !

Grosse pensée bien sûr pour le clan Petro, tatie Jacqueline, papa Jeannot, Yannick, Gwenaëlle et leurs deux ti mâles.

Arnaud, le chabin-cool, toujours les dents dehors, tu transmets la joie et la bonne humeur. Félicitations pour ton poste de prof de physique, mais, ce n'était pas des maths que tu faisais toi ? J'embrasse ce bon vieil **Erwan**, qui est adorable.

Hugo, l'ours de la bande, je dirai même plus le nounours. Derrière cette carrure intimidante se cache une âme sensible... Ton autodérision incomparable, mélangée à un soupçon de maladresse et une citerne de gentillesse, donne un cocktail détonant, dommage que l'on ne puisse pas mettre de photo. Reste comme tu es. **Manon**, douce et attentionnée, Hugo est bien tombé. Félicitations à tous les deux pour votre futur mariage.

Kiko, déjà pas mal de petites anecdotes à notre actif, merci pour tes punchlines hilarantes et pour nos coups de pêches mémorables qui se transforment bien plus souvent en apéros qu'en pêches miraculeuses... **Clarisse**, une bonne humeur sans pareil, je pense que j'aurai apprécié t'avoir comme professeur.

Jimbo, quand on y repense tu as été notre baby-sitter, de l'eau a coulé sous les ponts entre temps, Je suis très heureux de partager cette journée avec toi.

Juju, le mec le plus sage que je connaisse. Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté dans les bons mais surtout dans les mauvais moments, toujours présent quand il le fallait, je ne l'oublierai jamais. Merci pour tout coco.

Sébastien, dans la même classe depuis la petite section, tant de souvenirs, je sais que je peux compter sur toi. J'embrasse aussi Célia, votre petite Camerone et le petit dernier Ayden.

Dorine, ma plus vieille copine de Guadeloupe, on en a vécu des histoires ensemble. Tu as été au plus proche de mon avancée dans cette thèse, merci pour ton soutien, enfin c'est terminé. Tu es vraiment une chic fille ne l'oublie jamais. Je te souhaite plein de bonheur avec missié Jojo.

Johann, Jean-Michel bon vieux, mangouste pour les intimes, déjà pas mal de petits voyages et d'anecdotes nous rassemblent entre la Thaïlande, Breda, la Guadeloupe, j'espère qu'il y en aura encore plein d'autres. Rendez-vous au ski en Février. Merci pour ta bonne humeur et ta jovialité, ne change rien.

Jeffrey, c'est bon c'est fini pour moi, fos, bod lanmè pa loin, courage coco.

Raf, voisins à St-Claude puis à Fouilloles, merci pour toutes ces aventures partagées et les anecdotes qui en découlent.

A Céline,

La meilleure pour la fin, la plus belle.

Tu mérites bien plus que ces quelques lignes mais je tiens avant tout à te remercier de m'avoir aidé et soutenu tout au long de cette thèse, tu le sais je peux vite me disperser... Si cette thèse est enfin achevée c'est grâce à toi. Merci de m'accepter comme je suis, même si ce n'est pas toujours facile.

Maintenant, j'ai hâte d'entamer de nouveaux projets et périples avec toi.

Notre histoire ne fait que commencer, la vie est encore longue et je veux qu'on la partage ensemble, je t'aime.

Merci à **Jamel Driddi**, **Sabri Saïd**, **Aimé Césaire** et au **Pr Stross** pour leur soutien indéfectible et leur accompagnement un peu plus chaque nuit.

J'espère n'avoir oublié personne, si c'est le cas je m'en excuse et je paie ma tournée.

SOMMAIRE :

1. INTRODUCTION	8
1.1 La pharmacovigilance	8
1.1.1 Définition et rôle de la pharmacovigilance :	8
1.1.2 L'Organisation de la pharmacovigilance en France et ses différents acteurs.....	9
1.1.2.1 Les différents échelons de la pharmacovigilance en France :	9
1.1.2.2 Rôle des différents acteurs de la pharmacovigilance :	10
1.1.3 Circuit des déclarations de pharmacovigilance en France	14
1.1.4 Effets indésirables médicamenteux : définitions importantes. Que déclarer et comment ?	16
1.1.5 Imputabilité d'un effet indésirable médicamenteux.....	17
1.2 La vaccination contre la COVID-19	18
1.2.1 Retour sur la chronologie de la pandémie de la Covid-19.....	18
1.2.2 Types de vaccins contre la COVID-19 utilisés en France :	21
1.2.2.1 COMIRNATY de PFIZER-BioNTech.....	22
1.2.2.2 SPIKEVAX ou Moderna COVID-19 Vaccine de Moderna	23
1.2.2.3 VAXZEVRIA (AZD1222) d'Oxford-Astra Zeneca	23
1.2.2.3 Vaccin JANSSEN	24
1.2.3 Chronologie de la campagne de vaccination contre la Covid-19	24
1.2.3.1 Première phase de la vaccination :	24
1.2.3.2 Deuxième phase de la vaccination	24
1.2.3.3 Troisième phase de vaccination :	26
1.3 Objectifs de notre travail	29
2. METHODES :	31
2.1 Méthode de la première étude : Demandes de renseignements des médecins généralistes d'Occitanie Est adressées au CRPV au sujet de la vaccination contre la COVID-19.....	31
2.1.1 Schéma de l'étude	31
2.1.2 Population étudiée	31
2.1.3 Données recueillies.....	31
2.1.4 Analyses statistiques	33
2.2 Méthode de la deuxième étude : Étude des déclarations d'effets indésirables des médecins généralistes français au sujet de la vaccination contre la COVID-19	33
2.2.1 Schéma de l'étude	33
2.2.2 Population étudiée	33
2.2.3 Données recueillies.....	33
2.2.4 Analyses statistiques	35
3. RESULTATS	36
3.1 Résultats de la première étude : DDR des médecins généralistes d'Occitanie-Est adressées au CRPV au sujet de la vaccination contre la COVID-19.....	36
3.1.1 Composition de la base de données du CRPV et extractions des données d'intérêts	36
3.1.2 Caractéristiques de la population étudiée.....	36
3.1.2.1 Effectif de la population à l'étude	36
3.1.2.2 Exercice des médecins généralistes demandeurs	36
3.1.2.3 Répartition géographique de notre population	37
3.1.3 Étude des sollicitations : par médecin et au total	38
3.1.4 Étude des demandes (composante des sollicitations)	38
3.1.4.1 Demandes totales.....	38
3.1.4.2 Catégorisation des demandes	39
3.1.4.3 Répartition des demandes en fonction du vaccin interrogé	40
3.1.4.4 Répartition chronologique des demandes	41

3.2 Résultats de la deuxième étude : Déclarations d'effets indésirables des médecins généralistes français au sujet de la vaccination contre la COVID-19.....	42
3.2.1 Données de l'étude.....	42
3.2.2 Analyse des notifications selon leur gravité et le caractère attendu/inattendu.....	43
3.2.3 Répartition des déclarations en fonction du vaccin concerné.....	44
3.2.4 Répartition temporelle des déclarations d'EI.....	45
3.2.5 Notifications selon la dose de vaccin concernée.....	45
3.2.6 Notifications classées selon l'organe cible de l'EI (SOC).....	46
3.2.7 Population touchée par les EI.....	48
3.2.7.1 Sexe de la population touchée par les EI.....	48
3.2.7.2 Age de la population touchée par les EI.....	48
3.2.8 Répartition des déclarations en France (y compris les 5 DOM).....	48
3.2.8.1 Répartition des déclarations par département français.....	48
3.2.8.2 Répartition moyenne des déclarations par département et par MG.....	49
3.2.9 Relation entre la dose vaccinale, l'organe cible et la gravité.....	51
3.2.9.1 Relation entre la dose vaccinale et l'organe cible.....	51
3.2.9.2 Relation entre la dose vaccinale et la gravité.....	52
3.2.10 Comparaison de la déclaration par les MG à celle des autres déclarants.....	53
3.2.10.1 Comparaison des EI graves.....	55
3.2.10.2 Comparaison des EI non graves.....	56
4. DISCUSSION.....	58
4.1 Discussion de la première étude : DDR des médecins généralistes d'Occitanie Est adressées au CRPV au sujet de la vaccination contre la COVID-19.....	58
4.1.1 Analyses des sollicitations.....	58
4.1.2 Analyse de notre population.....	58
4.1.2.1 Répartition géographique.....	58
4.1.2.2 Exercice professionnel.....	59
4.1.3 Analyse des demandes des médecins généralistes.....	60
4.1.3.1 Catégories des demandes.....	60
4.1.3.2 Analyses des demandes selon les vaccins.....	62
4.1.3.3 Analyse des demandes dans le temps.....	63
4.1.4 Originalité de l'étude, limites et perspectives.....	65
4.1.4.1 Originalité du sujet.....	65
4.1.4.2 Limites de l'étude et perspectives.....	65
4.2 Discussion de la deuxième étude : Déclarations d'EI des MG français au sujet de la vaccination contre la COVID-19.....	66
4.2.1 Place de la notification des médecins généralistes au sein des usagers.....	66
4.2.2 Déclarations selon la gravité et le caractère attendu ou inattendu de l'EI.....	67
4.2.2.1 Déclarations selon la gravité.....	67
4.2.2.2 Déclarations selon le caractère attendu ou inattendu de l'EI.....	69
4.2.2.3 Déclarations selon les deux critères : gravité et caractère attendu/inattendu (n=15 260).....	70
4.2.3 Déclarations selon le vaccin contre la COVID-19 concerné.....	70
4.2.4 Répartition des déclarations dans le temps.....	71
4.2.5 Analyse des déclarations en fonction de la dose vaccinale.....	75
4.2.6 Analyse de la classification des EI selon l'organe cible.....	75
4.2.6.1 Classification par organe cible de l'ensemble des EI.....	75
4.2.6.2 Classification par organe cible des EI graves.....	76
4.2.6.3 Classification par organe cible des EI non graves.....	76
4.2.7 Analyse de la répartition géographique des déclarations par MG en France.....	77
4.2.8 Intérêts et limites de cette deuxième étude.....	79
4.2.8.1 Intérêt et force de l'étude.....	79
4.2.8.2 limites de l'étude.....	79
5. CONCLUSION.....	80
BIBLIOGRAPHIE :	82

ANNEXES :.....90

RESUME :.....94

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Champ d'application de la pharmacovigilance

Figure 2 : Les différents niveaux d'organisation de la pharmacovigilance en France et à l'international

Figure 3 : Profil des déclarants des EIM enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) en 2019 (source ANSM)

Figure 4 : Évolution du nombre d'EIM déclarés au système national de pharmacovigilance

Figure 5 : Circuit d'une déclaration au travers du système de PV

Figure 6 : Nombre de nouvelles hospitalisations quotidiennes en France dues à la COVID-19 entre Mars 2020 et Septembre 2021

Figure 7 : Dates clés de la vaccination contre la COVID 19.

Figure 8 : Répartition des médecins généralistes de l'étude en fonction de leur type d'exercice (n=73)

Figure 9 : Médecins généralistes demandeurs par département (n=73)

Figure 10 : Catégories des demandes adressées au CRPV (n=121)

Figure 11 : Demandes classées selon le type de vaccins (en excluant la catégorie sans précision du vaccin) (n=106)

Figure 12 : Répartition chronologique des demandes à l'échelle mensuelle (n=121)

Figure 13 : Répartition chronologique des demandes pour les 4 différents types de vaccins étudiés (n=106)

Figure 14 : Notifications selon la gravité de l'EI (n=28 115)

Figure 15 : Notifications selon le caractère attendu ou inattendu de l'EI (n=15 260)

Figure 16 : Déclarations par vaccins concernés (n=28 115)

Figure 17 : Répartition des notifications au cours de l'année 2021 (n= 28 115)

Figure 18 : Déclarations en fonction de la dose concernée (n=27 020)

Figure 19 : Répartition des déclarations selon l'organe cible de l'EI (n=28 041)

Figure 20 : Répartition des déclarations selon le sexe du patient touché par l'EI (n=28 087)

Figure 21 : Déclarations moyennes par département et par MG (n=27 514)

Figure 22 : Déclarations moyennes par région et par MG (n=27 514)

Figure 23 : Notifications d'EI selon la dose de vaccin et classées par organe cible (n=26 949)

Figure 24 : Notifications du vaccin Comirnaty selon leur gravité et leur organe cible (n=15 743)

Figure 25 : Déclarations d'EI graves classées par organes cibles de l'ensemble des usagers au sujet de Comirnaty (ANSM)

Figure 26 : Déclarations d'EI graves classées par organe cible des MG concernant Comirnaty

Figure 27 : Déclarations d'EI non graves classées par organe cible de l'ensemble des usagers au sujet de Comirnaty (ANSM)

Figure 28 : Déclarations d'EI non graves classées par organe cible des MG concernant Comirnaty

Figure 29 : Frise cumulant les dates importantes du calendrier vaccinal et la courbe chronologique des demandes de l'étude (avec n=121)

Figure 30 : Répartition des déclarations tous usagers sur l'année 2017 (source ANSM)

Figure 31 : Répartition des déclarations tous usagers sur l'année 2018 (source ANSM)

Figure 32 : Répartition des déclarations tous usagers sur l'année 2019 (source ANSM)

Figure 33 : Répartition temporelle des déclarations des MG associée à la frise des dates importantes de la campagne vaccinale.

Figure 34 : Pourcentages de population vaccinée par région

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Déclarations d'EI selon la gravité et le caractère attendu/inattendu (n=15 260)

Tableau 2 : Effectifs des déclarations pour chaque département (n=27 514)

Tableau 3 : Déclarations d'EI selon la gravité et la dose vaccinale (n=27 020)

Tableau 4 : Déclarations d'EI des MG d'Occitanie-Est par département et pour la région entre 2010 et 2019, issue de la BNPV (source : thèse de Thibault Charles Donatien)

Tableau 5 : Déclarations d'EI en France de l'année 2015 à 2019 (rapport ANSM 2019)

Tableau 6 : Population vaccinée par départements français en date du 30/09/2021

LISTE DES ABBREVIATIONS :

ATCD : antécédents

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

ARNm : Acide ribonucléique messenger

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNOM : Conseil national de l'ordre des médecins

COVID-19 : COrona Virus Disease 19

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Comité scientifique permanent

D1 : Première dose

D2 : Deuxième dose

DDR : Demandes de renseignements

DOM : Département d'outre-mer

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EI : Effet indésirable

EIM : Effet indésirable médicamenteux

EMA : European medicine Agency (Agence européenne du médicament)

ESMS : Établissements de soins médicaux sociaux

ICH : International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use

LLT: Lowest Level term (terme de plus bas niveau)

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médicale pour les activités réglementées)

Médecin généraliste : MG

n : Effectif

PCR : Polymerase chain reaction

PRAC : The pharmacovigilance risk assessment committee

PV : Pharmacovigilance

RCP : Résumé caractéristique produit

SARS CoV 2 : Severe acute respiratory syndrome Corona Virus 2.

SOC: System Organ Class

T : trimestre

UMC : Uppsala monitoring center

USA : United States of America (États-Unis d'Amérique)

1. INTRODUCTION

Dans cette partie nous expliquerons le fonctionnement du système de pharmacovigilance en France puis nous nous placerons dans le contexte de la vaccination contre la COVID-19.

1.1 La pharmacovigilance

1.1.1 Définition et rôle de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments » (1). La définition du rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) de 2018 est la suivante: « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L5121- 1 et R5121-150 du code de la santé publique» (2). La pharmacovigilance s'exerce sur tous les médicaments utilisés par les patients, elle s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages et de surdosages (3). La Figure 1 extraite du « manuel pratique pour l'évaluation des systèmes de pharmacovigilance » de l'OMS décrit les domaines de compétences de la pharmacovigilance (1). La balance bénéfice/risque est donc fondamentale à la notion de pharmacovigilance et bien illustrée par l'origine grecque du mot « phar-makon » dont le double sens étymologique signifie à la fois remède et poison (4).

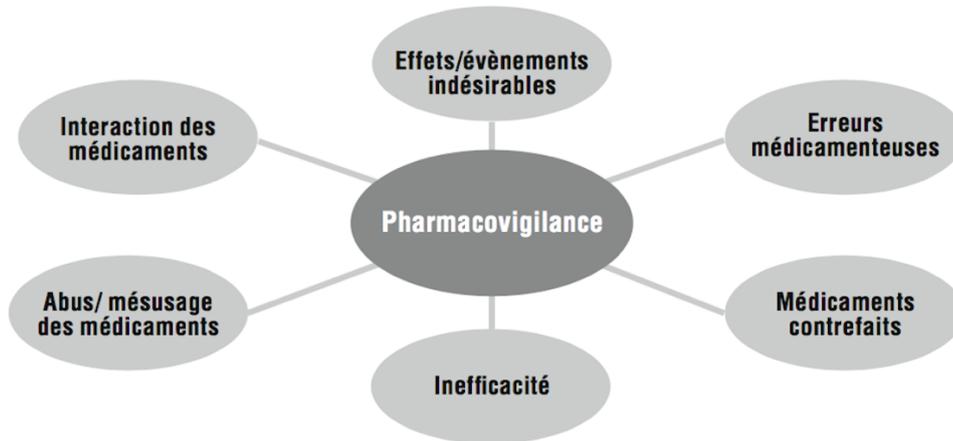


Figure 1 : Champ d'application de la pharmacovigilance (1)

La surveillance débute dès les phases de développement du médicament, se poursuit après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et continue tout au long de sa vie. Celle-ci est nécessaire pour garantir la sécurité des patients. En effet, lors du développement du médicament par les laboratoires, les essais sont souvent de durée acceptable, mais trop courte en comparaison d'une surveillance durant toute la vie d'un médicament, et les populations ciblées dans les essais ne sont pas représentatives ni exhaustives (bien souvent les personnes âgées ou à contrario les enfants ne sont pas inclus) et ne sont pas non plus en nombre suffisant pour détecter les effets rares (5). La pharmacovigilance permet ainsi la notification d'effets indésirables pouvant parfois mener à la modification des règles d'utilisation d'un médicament jusqu'à l'interdiction de sa commercialisation.

La pharmacovigilance concerne tous les médicaments et donc ainsi les vaccins.

1.1.2 L'Organisation de la pharmacovigilance en France et ses différents acteurs

1.1.2.1 Les différents échelons de la pharmacovigilance en France :

- Un niveau local constitué des notificateurs professionnels de santé et des patients ou associations de patients,
- Un niveau régional constitué par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)
- Un niveau national avec l'agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM)
- Un niveau européen/international avec l'agence européenne du médicament (EMA) et l'organisation mondiale de la santé (OMS).

La figure 2 extraite du rapport d'activité de l'ANSM de 2019 illustre ces différents niveaux d'organisation (6).

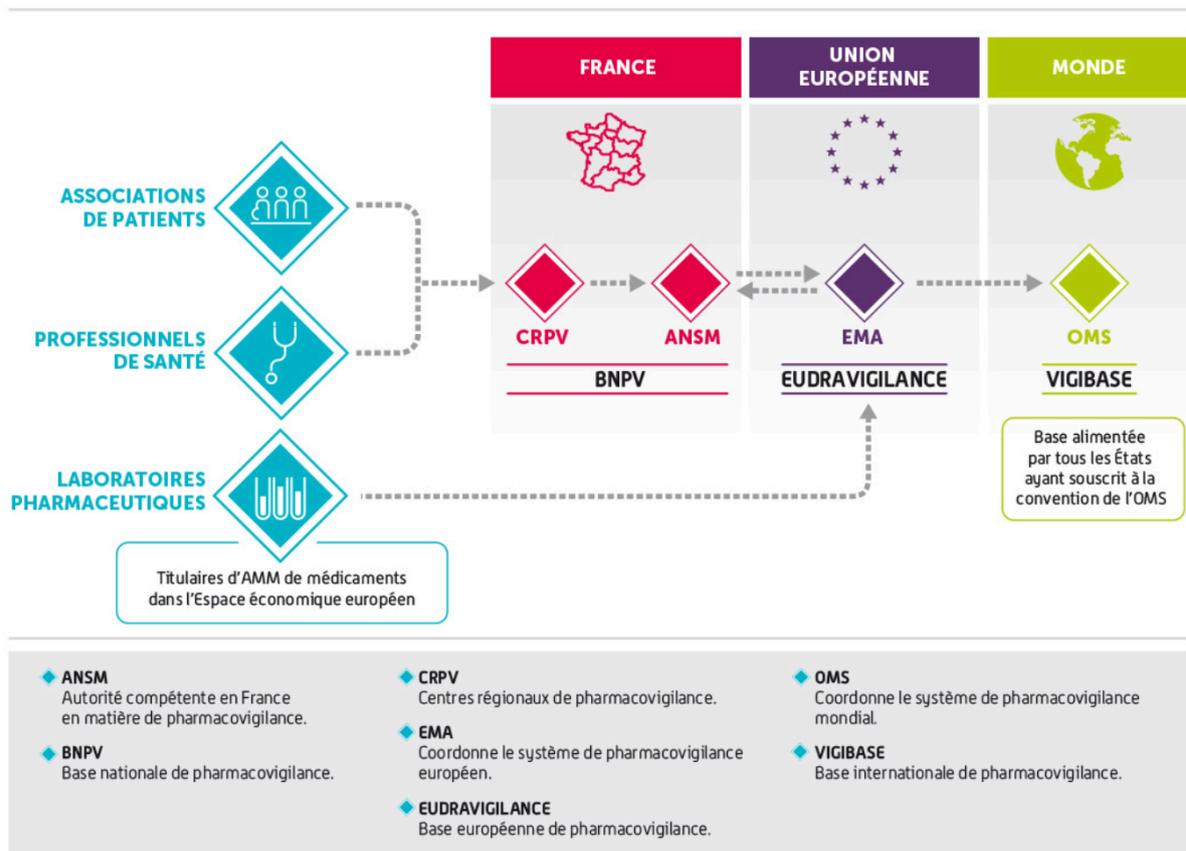


Figure 2 : Les différents niveaux d'organisation de la pharmacovigilance en France et à l'international (6)

1.1.2.2 Rôle des différents acteurs de la pharmacovigilance :

-Les professionnels de santé et les patients :

C'est avant tout sur le terrain, grâce aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients, que les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont déclarés et recensés avant d'être analysés par les structures compétentes. La figure 3 issue du rapport d'activité 2019 de l'ANSM illustre les différents déclarants et leur participation (7).

A ce titre les médecins généralistes (5,95%) semblent nettement moins déclarer que leurs confrères d'autres spécialités (54,76%). Ces chiffres sont à pondérer quant à la proportionnalité des déclarations. En effet en 2019 en France, les médecins généralistes étaient 102 080,

représentant 45% des médecins tandis que les autres spécialistes avaient un effectif de 124 770 soit 55% du total des médecins.

Ces chiffres expriment probablement une difficulté de déclaration des médecins généralistes en France.

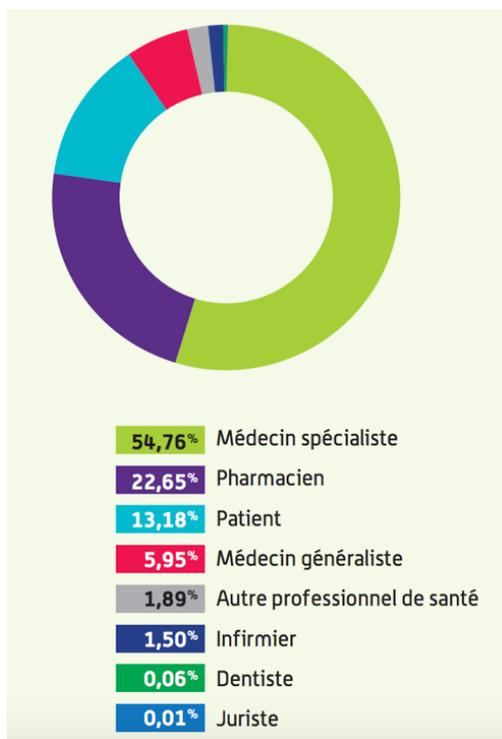


Figure 3 : Profil des déclarants des EIM enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) en 2019 (source ANSM)(7)

On note au fil des années une augmentation des déclarations réalisées par les professionnels de santé et les patients. La figure 4 issue du rapport d'activité de l'ANSM recense les déclarations d'EIM entre 2015 et 2019 (il faut préciser que les chiffres de 2017 et 2018 ont été nettement augmentés par les déclarations réalisées au sujet de la nouvelle formule du Levothyrox, notamment par les patients)(7).

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV ⁽¹⁾	47 089	55 761	82 077 ⁽²⁾	71 130	59 177
• dont cas d'effets indésirables graves	30 412	35 622	42 715	34 387	34 237
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	2 331	3 061	31 798	20 192	7 802
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques ⁽³⁾	-	-	-	59 371	51 807
• dont cas d'effets indésirables graves	15 411	17 109	23 433	18 436	17 192

Figure 4 : Évolution du nombre d'EIM déclarés au système national de pharmacovigilance (7)

Ainsi au plus proche des patients, les médecins et particulièrement les médecins généralistes permettent la déclaration des effets indésirables rencontrés par ceux-ci, avec une expertise médicale de la potentielle imputabilité intrinsèque que le patient n'a pas. Ces protagonistes constituent donc un pilier essentiel du système de pharmacovigilance en France.

-Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) : relai régional des déclarations

Ces centres, répartis sur l'ensemble du territoire national hexagonal sont au nombre de trente et un, répartis dans les CHU (8). La mission générale des CRPV est de surveiller, évaluer et prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament.

Plus précisément, les CRPV ont pour missions :

-De recueillir des déclarations de PV réalisées par les patients ou les professionnels de santé, puis de les étudier et les valider en fonction de leur imputabilité. Elles sont ensuite enregistrées dans la base de données nationale de PV de l'ANSM (BNPV).

-D'assurer auprès des professionnels de santé et des usagers une mission de renseignement et d'information. Ils répondent aux interrogations sur une question générale ou au sujet d'un cas particulier, qu'il s'agisse d'un effet indésirable ou sur la prescription et l'utilisation des médicaments (9).

L'aide et la réponse aux questions s'agissant d'un cas particulier peuvent concerner :

- Un EIM
- Le bon usage d'un médicament
- Un avis clinique et pharmacologique (aide au diagnostic et à la gestion d'une pathologie médicamenteuse, aux décisions thérapeutiques, suspicion de pathologie médicamenteuse, prescription dans les populations à risques, évaluation du risque médicamenteux)

- Une exposition médicamenteuse en cas de grossesse ou allaitement
- Une inefficacité du médicament, un défaut de sa qualité ou une falsification du médicament

-De mener des missions d'expertises et de conseils en pharmacovigilance au travers d'études de pharmaco-épidémiologie, de prévention et de gestion du risque médicamenteux (10).

-L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : échelon national

C'est un acteur public, rattaché à l'État français, son siège se situe à Saint Denis en région parisienne. L'ANSM surveille les produits de santé dans le but de s'assurer que la balance bénéfice/risque reste positive tout au long de la vie du médicament.

Parmi ses missions on trouve :

- L'autorisation et l'encadrement des essais cliniques menés par les laboratoires pharmaceutiques
- L'encadrement de la mise sur le marché des produits de santé en délivrant notamment l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- L'encadrement également de l'accès précoce aux produits de santé (en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, dans de rares cas avant l'obtention de l'AMM) (11).

Elle peut décider de renforcer si nécessaire la surveillance des produits de santé sous différentes formes. C'est dans ce cadre que suite à la découverte de cas de thromboses post vaccination contre la COVID-19, l'ANSM a mis en place en avril 2021 un comité d'experts hebdomadaire dédié à la surveillance des effets thrombotiques de ces vaccins (12).

Pour exercer ses mission l'ANSM s'appuie sur :

- Le recueil et l'analyse des déclarations d'effets indésirables médicamenteux formulés par les professionnels de santé ou des patients au CRPV, qui communique directement avec l'ANSM.
- La réalisation d'études épidémiologiques sur les produits de santé.
- Une veille bibliographique des études menées au niveau national et international (6).

-Agence européenne du médicament (EMA) : coordonnateur européen

Créée en 1995, elle siège actuellement à Amsterdam.

Sur le plan de la pharmacovigilance, l'EMA assure la sécurité de l'ensemble des médicaments commercialisés sur le territoire européen.

Elle dispose d'un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (le PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Ce système permet une uniformisation des décisions prises à l'encontre des médicaments dans l'ensemble des états membres.

Les effets indésirables inscrits dans la BNPV de l'ANSM sont enregistrés dans la base de pharmacovigilance de l'EMA, l'EudraVigilance, puis ces données sont suivies et traitées au niveau européen, permettant un recoupement d'informations à l'échelle des états membres.

Les conclusions de ces recherches sont publiées sur le site de l'EMA et sont accessibles à tous.

Le PRAC transmet aussi des recommandations et des conseils à tous les états membres sur la gestion des risques et le rapport bénéfice/risque des médicaments après leur autorisation de mise sur le marché (13).

-L'Organisation mondiale de la santé (OMS) : strate finale, la plus globale.

C'est lors de la 16ème assemblée mondiale de la santé en 1963, et après le scandale du Thalidomide en 1961, que fut décidée la création d'une collecte systématique des informations concernant les effets indésirables médicamenteux, avant et après l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Ce qui donna le jour au programme de surveillance des médicaments de l'OMS.

Une entité propre fut créée en 1978 pour répondre à cette mission de pharmacovigilance, l'Uppsala Monitoring Center (UMC), basée en Suède.

Elle compte en 2021 140 états membres, 20 autres états sont en cours d'intégration (14).

Sa base de données internationales, Vigibase, est alimentée par l'ensemble des pays membres, donc par EudraVigilance, mais aussi par les États-Unis avec la Food and Drug Administration (FDA) qui sont les plus importants déclarants d'EIM sur les 20 dernières années (15). Cette multiplicité de déclarations est un avantage clé pour analyser les EIM, produire des conclusions et les communiquer aux pays membres.

1.1.3 Circuit des déclarations de pharmacovigilance en France

En premier lieu, ce sont les professionnels de santé, en contact direct avec les patients, ainsi que les patients eux-mêmes qui effectuent les déclarations d'effets indésirables médicamenteux.

Les déclarations sont traitées par le CRPV référent, permettant de déterminer l'imputabilité du médicament, si l'imputabilité est confirmée, la déclaration est enregistrée dans la BNPV de l'ANSM.

Les déclarations préoccupantes débouchant sur des signaux potentiels sont adressées à l'ANSM pour analyse et surveillance. Après expertise des signaux, l'ANSM confirme ou infirme ces effets indésirables médicamenteux (EIM), les caractérise en signal ou risque, et prend les mesures nécessaires à la situation (modification de l'AMM, modification de la notice d'utilisation, changement de dosage, mise en place d'une formation des professionnels de santé, production d'un guide d'éducation patient, nouvelle forme de prescription (prescription sur ordonnance sécurisée par exemple), inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée). L'ANSM communique en parallèle avec l'EMA en déclarant les EIM recueillis à EudraVigilance. Les laboratoires pharmaceutiques ont le devoir de constituer un système de pharmacovigilance de leurs produits de santé. Si des déclarations ont lieu, celles-ci sont envoyées directement à l'EudraVigilance afin d'être analysées et traitées.

La figure 5 schématise le cheminement des déclarations, du déclarant jusqu'aux mesures qui en découlent (6).

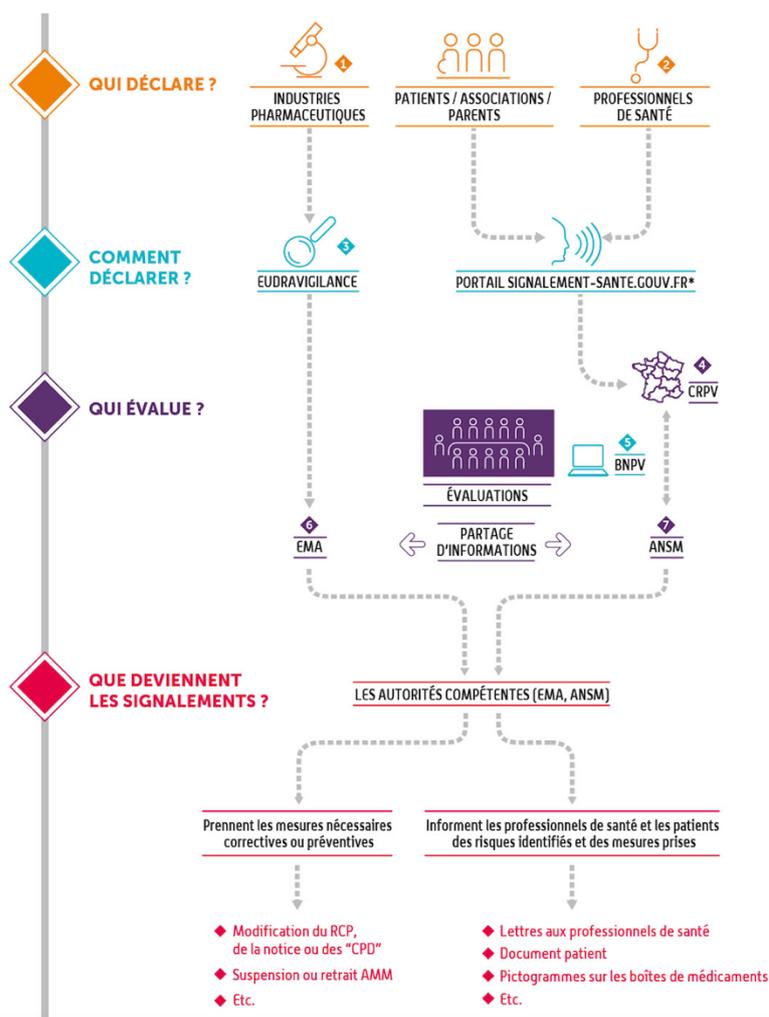


Figure 5 : Circuit d'une déclaration au travers du système de PV (6)

1.1.4 Effets indésirables médicamenteux : définitions importantes. Que déclarer et comment ?

-Définitions (2) :

Déclaration : « Transmission d'un cas d'effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou de toute autre question ou information relative à une exposition au médicament au système de pharmacovigilance. Elle peut être spontanée ou sollicitée. »

Effet indésirable : « Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle. »

Effet indésirable grave : « Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé. »

Effet indésirable inattendu : « Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. »

Évènement indésirable : « Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s). »

Notification : c'est l'équivalent d'une déclaration.

Signal : « Toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation. »

Que faut-il déclarer ?

Selon l'article L5121-25 du code de santé publique issue de la Loi du 29 décembre 2011, « Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L5121-1 dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L5121-1 dont ils ont connaissance. »

Il faut préciser que cette déclaration est une obligation pour le professionnel de santé et qu'en l'absence de ce devoir, le professionnel peut être soumis à une amende de 1500 euros selon l'article R5461-1 du code de la santé publique (décret du 30 janvier 2014) (16), même si en pratique cette sanction n'est pas appliquée.

En pratique, si tous les EIM peuvent être déclarés, c'est surtout le EI inattendus ou graves qui sont particulièrement utiles pour générer des signaux de pharmacovigilance.

Dans les faits, comment déclarer un effet indésirable médicamenteux ?

- en remplissant la déclaration en ligne sur le site du gouvernement (www.signalement-sante.gouv.fr)
- en adressant au CRPV de sa région par courrier, par mail, par téléphone ou par fax une déclaration d'effets indésirables par simple message ou via le formulaire CERFA N° 10011*07 (annexe 1)
- en remplissant directement en ligne la déclaration sur le site du CRPV de sa région s'il existe.

Cette déclaration doit au moins mentionner :

- L'identification du patient
- L'identification du déclarant
- Les informations concernant le médicament suspecté
- Les informations détaillées sur l'effet indésirable suspecté (la clinique, la date, la durée)
- Peuvent être ajoutées toutes les informations utiles à l'enquête d'imputabilité (ordonnance, examens complémentaires, etc.) (17)

1.1.5 Imputabilité d'un effet indésirable médicamenteux

Définition de l'imputabilité : c'est l'évaluation clinique systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un évènement indésirable et l'administration d'un médicament (18).

C'est le CRPV qui étudie les différentes déclarations des usagers et qui détermine après étude l'imputabilité du médicament.

L'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament est déterminée selon les critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque (méthode française) :

- L'imputabilité intrinsèque :

Elle est déterminée à partir des données issues de l'observation du patient, donc clinique, et repose sur des critères chronologiques :

- Délai d'apparition
- Évolution à l'arrêt du médicament
- Ré administration du médicament

Et des critères sémiologiques :

- Résultats d'un examen complémentaire pertinent et fiable,
- Présence d'un facteur favorisant bien validé,
- Sémiologie évocatrice clinique et/ou biologique
- L'élimination d'une autre cause.

-L'imputabilité extrinsèque :

Ce sont les arguments bibliographiques, recherchés dans le résumé des caractéristiques, les bases de données de pharmacovigilance ou dans la littérature scientifique. L'imputabilité extrinsèque détermine notamment le caractère attendu ou inattendu d'un effet indésirable (19).

1.2 La vaccination contre la COVID-19

1.2.1 Retour sur la chronologie de la pandémie de la Covid-19

Lors de la réalisation de ce travail, cela fait bientôt deux ans que le SARS-CoV-2 sévit dans le monde. Partant de quelques cas isolés à Wuhan en Chine, la COVID-19 a causé, à l'heure actuelle, plus de 4,5 millions de morts dans le monde. Du début de l'épidémie jusqu'en Septembre 2021, nous allons retracer les phases et dates importantes de la pandémie du SARS-CoV-2.

Pour rappel les caractéristiques du SARS-CoV-2 sont présentées en annexe 2.

Dates clés de la Pandémie de COVID-19 : (20) (21) (22) (23)

-Année 2019 :

-Fin décembre **2019**, la Chine découvre une nouvelle pneumonie virale, non encore caractérisée.

-Année 2020 :

-Le 09 janvier **2020**, L'OMS déclare que l'origine de cette pneumonie virale est un nouveau Coronavirus, nommé à ce moment le 2019-nCoV

-Le 11 janvier 2020, premier décès au monde, en Chine, dû au nouveau Coronavirus.

-Le 23 janvier 2020, les villes de Wuhan et de Huang gang (limitrophe) sont placées en quarantaine, représentant un total de 18 millions d'habitants.

Première vague épidémique en France :

-Le 24 janvier : découverte des 3 premiers cas en France.

-Le 29 Janvier, séquençage de l'intégralité du génome du SARS-CoV-2 par l'institut Pasteur.

-Le 30 janvier : l'OMS déclare l'état d'urgence sanitaire (pour la 6ème fois de l'histoire), un peu moins de 10 000 cas sont recensés dans le monde et seule la Chine a comptabilisé des décès.

-Le 14 février, premier décès en France

-Le 11 mars l'OMS reclasse l'épidémie en pandémie mondiale, on compte alors 75 000 cas et 4635 décès dans le monde.

-Le 17 mars, début du premier confinement en France, on compte alors 7700 cas et 175 morts au plan national. L'union européenne ferme ses frontières extérieures pour 30 jours reconductibles.

-Au 23 mars, plus de 1,7 milliards de personnes sont confinées dans plus de 50 pays.

-En date du 5 avril, on dénombre plus d'un million de cas dans le monde, et 171 pays sont touchés.

-Le 7 avril, la France est au pic de l'épidémie de la première vague, le seuil national de 10 000 morts est passé. C'est également le premier jour depuis le début de l'épidémie où aucun cas de décès lié au COVID-19 n'est déclaré en Chine.

-Le 8 avril, levée du confinement à Wuhan, plus de 2 mois après le début de leur quarantaine.

-Le 11 mai, première phase progressive de déconfinement en France.

-Le 2 juin, fin du confinement en France.

-Le 20 juillet, mise en place de l'obligation du port du masque dans les lieux clos.

Deuxième vague épidémique en France :

-Fin août, l'épidémie repart à la hausse.

-Le 28 septembre, le million de morts de la COVID-19 est franchi dans le monde.

-Le 22 octobre, couvre-feu instauré de 21h à 6h dans la plupart des départements français.

-Le 23 octobre, le seuil du million de contaminations est franchi en France.

-Le 28 octobre, nouveau confinement en France.

-Pic de la deuxième vague épidémique atteint entre le 12 et le 19 novembre.

-Le 28 novembre, déconfinement progressif en France, couvre-feu à 20h.

-Le 8 décembre, 1ere dose de vaccin de Pfizer BioNTech administrée au Royaume-Uni.

-Le 14 décembre, le Royaume-Unis signale à l'OMS la découverte d'un nouveau variant du SRAS-CoV-2 dit « variant anglais ou alpha ».

-Le 27 décembre, début de la vaccination en France.

-Année 2021 :

-Le 11 janvier 2021, cela fait un an que le premier patient déclaré atteint de COVID-19 est décédé en Chine. Entre temps la pandémie a occasionné plus de 1,9 millions de décès dans le monde et 90,19 millions de contaminations, comptabilisées.

En France on compte 67 750 morts et un peu plus de 2,780 millions de contaminations.

-Le 16 janvier, couvre-feu instauré dans toute la France entre 18h et 6h du matin.

-Au 9 février on comptabilise plus de 80 000 décès en France.

Début de la Troisième vague épidémique :

-Le 4 mars, le premier ministre annonce que « la France se prépare à une 3ème vague pour le mois d'avril 2021 ».

-Le 3 avril, confinement le week-end sur l'ensemble du territoire Français (fin des déplacements interrégionaux, limite de déplacement de 10km, enseignement scolaire à distance)

-Le 12 avril, pic de la 3ème vague.

-Le 15 avril la France a atteint le seuil des 100 000 morts.

-Le 16 avril, découverte en Inde du variant Delta dit « indien ».

-Le 3 mai fin du confinement, couvre-feu maintenu.

-Le 20 juin, devant l'amélioration sanitaire rapide, et une vaccination massive, fin du couvre-feu et port du masque non obligatoire en extérieur mais reste obligatoire en milieu clos.

-A partir du 21 juillet : instauration du pass sanitaire pour avoir accès aux lieux de loisirs ou culturels (Test PCR négatif de moins de 72h ou schéma vaccinal complet ou test antigénique de négatif de moins de 48h ou d'un document attestant d'une contamination à la COVID-19 datant de moins de 6mois)

Fin juillet, début de la 4ème vague épidémique, favorisée par la recrudescence du très contagieux variant delta.

-Le 9 août, le pass sanitaire devient obligatoire pour aller aux restaurants, aux spectacles, entrer à l'hôpital ou autre structure de soins, voyager en transport en communs (trains, avions, ...).

-Le 19 août, pic de la 4ème vague.

La figure 6 est une courbe, indiquant en ordonnées le nombre de nouvelles hospitalisations et en abscisses la temporalité. Elle illustre les différentes vagues et pics épidémiques. (24)

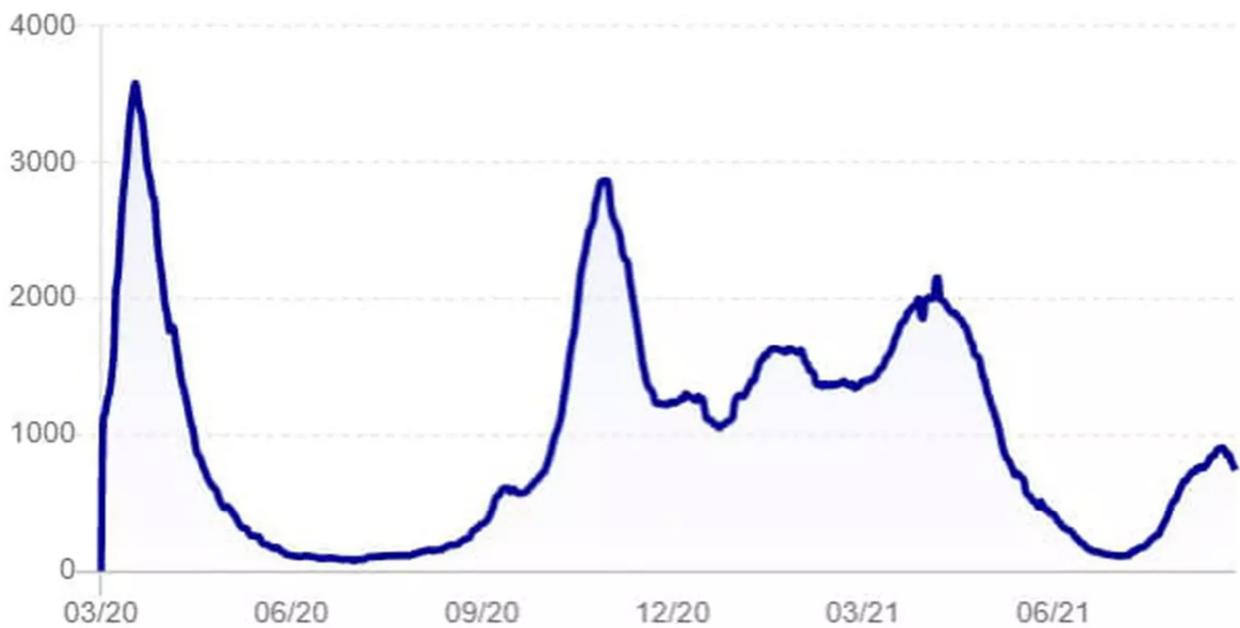


Figure 6 : Nombre de nouvelles hospitalisations quotidiennes en France dues à la COVID-19 entre Mars 2020 et Septembre 2021 (24)

1.2.2 Types de vaccins contre la COVID-19 utilisés en France :

Il existe actuellement deux catégories de technologies de vaccins contre la COVID-19 :

- Les vaccins basés sur le virus entier (virus vivant atténué ou inactivé), aucun vaccin utilisé en France n'utilise cette technologie.
- Les vaccins basés sur une protéine virale (la protéine S) ou partie de la protéine, qui comprennent les vaccins protéiques et particules pseudo virales, des vaccins à acides nucléiques (ADN/ARN) et des vaccins à vecteurs viraux, plusieurs d'entre eux sont utilisés en France.

La catégorie des vaccins basés sur la protéine S est elle-même composée de deux sous catégories :

- Les vaccins basés sur la protéine non modifiée à vecteur viral comme le VAXZEVRIA® D'Astra-Zeneca.
- Les vaccins formés de protéines modifiées dans sa forme en préfusion, c'est le cas des vaccins à ARNm, COMIRNATY® et SPIKEVAX® , ou à vecteur viral comme le vaccin JANSSEN (25).

Dans ce travail, nous ne nous intéresserons uniquement aux vaccins utilisés en France :

-L'Astra Zeneca (AZD1222) ou VAXZEVRIA® produit par l'université d'Oxford-Astra Zeneca, vaccin à vecteur viral non répliquatif à base d'adénovirus de chimpanzé, utilisant la protéine virale du SARS COV2 non modifiée.

-Le vaccin JANSSEN filiale de Johnson and Johnson, vaccin à vecteur viral adénoviral non répliquatif également, mais utilisant la protéine virale du SARS COV 2 après modification de celle-ci.

-Les vaccins à ARNm, COMIRNATY® de PFIZER-BioNTech et SPIKEVAX® de Moderna.

Efficacité des différents vaccins :

La notion d'efficacité ici englobe d'un côté la capacité du vaccin à réduire le nombre de cas symptomatiques de COVID-19 (que la forme soit bénigne ou sévère) ainsi que la capacité du vaccin à réduire le nombre de formes asymptomatiques et donc à réduire le risque de transmission dès que l'on est vacciné (26).

1.2.2.1 COMIRNATY de PFIZER-BioNTech

Mécanisme d'action :

Ce vaccin a pour composant de base l'acide ribonucléique messager (ARNm), cette molécule permet la transcription d'une protéine virale (Protéine S, Spike). Ainsi lors de l'injection, l'ARNm intègre nos cellules. Dans le cytoplasme l'ARNm est traduit en protéines S et stimule aussi notre immunité innée. Les lymphocytes B développeront donc au contact de ces cellules, exprimant la protéine S, des anticorps neutralisants puis les lymphocytes B mémoire garderont les informations de production des anticorps en cas d'infection future (immunité acquise) (25).

AMM et début d'utilisation :

- Obtention de l'AMM le 21/12/2020.
- Utilisation en France depuis 26/12/2020

Efficacité :

- 95% d'efficacité selon les études cliniques.
- Plus de 90% d'efficacité sur la réduction des cas symptomatiques après deux doses. L'efficacité sur la réduction des cas asymptomatiques est entre 80 et 90%.

1.2.2.2 SPIKEVAX ou Moderna COVID-19 Vaccine de Moderna

Mécanisme d'action :

Fonctionnement semblable au vaccin ARNm de PFIZER-BioNTECH.

Efficacité :

- 94% d'efficacité selon les études cliniques.
- Plus de 90% d'efficacité sur la réduction des cas symptomatiques après deux doses.
- L'efficacité sur la réduction des cas asymptomatiques est entre 80 et 90%.

AMM et début d'utilisation :

- Obtention de l'AMM le 06/01/2021.
- Utilisation débutée en France le 11/01/2021.

1.2.2.3 VAXZEVRIA (AZD1222) d'Oxford-Astra Zeneca

Mécanisme d'action :

On utilise ici un virus non pathogène ou atténué, ne pouvant pas se répliquer, c'est le vecteur viral. Ici le vecteur viral est non répliatif. Ces virus sont modifiés génétiquement, on y insère la protéine virale d'intérêt, ici la protéine S (Spike). Dès son injection dans l'organisme, le vecteur viral va contaminer les cellules hôtes et délivre son ADN ou ARN viral à celles-ci. La cellule hôte va produire les protéines virales Spike et les présenter comme antigènes, déclenchant la réponse immunitaire et la production d'anticorps par les lymphocytes en conséquence. Le vecteur viral utilisé pour ce vaccin est un adénovirus de chimpanzé (25).

Efficacité :

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

AMM et début d'utilisation :

- Obtention de l'AMM le 29/01/2021.
- Utilisation débutée en France le 06/02/2021.

1.2.2.3 Vaccin JANSSEN

Mécanisme d'action :

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

Efficacité :

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

AMM et début d'utilisation :

- Obtention de l'AMM le 11/03/2021.
- Début de la vaccination en France le 20/04/2021

1.2.3 Chronologie de la campagne de vaccination contre la Covid-19

1.2.3.1 Première phase de la vaccination :

- **Le 27 décembre 2020**, ouverture de la vaccination en France, elle concerne les plus vulnérables au virus et les plus susceptibles de développer des formes graves de la maladie, ce sont les résidents d'EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) ainsi que des établissements médicaux sociaux (ESMS) (27).

- **Le 4 janvier 2021**, possibilité de se faire vacciner pour les professionnels de santé (y compris les libéraux), du médico-social, les pompiers et les aides à domicile âgés de 50 ans et plus et/ou atteints de comorbidités (28), (29).

1.2.3.2 Deuxième phase de la vaccination

- **Le 18 janvier 2021**, la vaccination est ouverte aux patients âgés de plus de 75 ans ainsi qu'aux patients à très haut risque (patients atteints de cancer en cours de chimiothérapies, de trisomie 21, les insuffisants rénaux chroniques dialysés, transplantés, greffés d'organe solide ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, poly-pathologiques avec au moins deux insuffisances d'organes et certaines maladies rares à risque de développer une infection (30)) avec une prescription médicale de leur médecin (31).

- **A partir du 06 février 2021** les professionnels de santé le souhaitant peuvent être vaccinés avec le vaccin AstraZeneca quel que soit leur âge (32).
- **Le 25 février 2021**, autorisation de vaccination par AstraZeneca pour les personnes de 50 à 64 ans atteints de comorbidités avec facteurs de risques de formes graves (33).
- **A partir du 2 mars 2021**, la cible vaccinale est élargie et les médecins peuvent proposer la vaccination avec le vaccin AstraZeneca à leurs patients de plus de 75 ans sans comorbidités, ainsi qu'à leurs patients de 65 à 74 ans atteints de comorbidités avec facteurs de risques de formes graves. Tous les patients de plus de 50 ans avec comorbidités sont éligibles à l'AstraZeneca à partir de cette date (34).
- **Le 2 mars 2021** recommandation pour les patients déjà contaminés par le COVID 19 de repousser une vaccination de 3 à 6 mois (35).
- **Le 15 mars 2021**, le vaccin ASTRA Zeneca est suspendu sur recommandation de l'ANSM. Cette décision fait suite à la survenue de plusieurs évènements thromboemboliques et de troubles de la coagulation dans plusieurs pays européens. Il s'agit d'une suspension temporaire et de précaution (36).
- **Le 19 mars 2021**, le PRAC rend ses conclusions selon lesquelles il n'existe pas d'augmentation de risque d'évènements thromboemboliques pour ce vaccin mais il existe un risque de thrombose associé à une thrombocytopénie. Cependant le rapport bénéfice/risque reste en faveur du vaccin (37), ainsi la vaccination par Astra Zeneca reprend. Mais les recommandations changent : La HAS valide l'utilisation de ce vaccin pour les patients de 55ans et plus. A partir de cette date, il est recommandé d'utiliser les vaccins à ARNm pour les patients de moins de 55ans. A cette date, la HAS n'a pas établi de recommandation pour les patients de moins de 55ans, ayant reçu une première dose d'AstraZeneca (38).
- **Le 27 mars 2021**, élargissement de la population cible, toutes les personnes âgées de plus de 70 ans sans comorbidité peuvent obtenir des rendez-vous en centre de vaccination pour y recevoir le vaccin Moderna ou Pfizer-BioNTech ou en cabinet de ville pour recevoir le vaccin AstraZeneca (39).
- **Le 29 mars 2021**, élargissement de la vaccination aux femmes enceintes avec ou sans comorbidité à partir du deuxième trimestre de grossesse par vaccins à ARNm (39).
- **6 avril 2021** selon l'avis du conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, l'injection d'une 3ème dose de vaccin à ARNm est nécessaire pour les malades sévèrement immunodéprimés (transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur fort de type

anti-CD20 ou anti-métabolites). Cette troisième injection doit avoir lieu 4 semaines au moins après la deuxième dose, ou dès que possible pour les personnes qui auraient déjà dépassé ce délai (40).

- **Le 9 avril 2021**, recommandations : les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca sont invitées à recevoir une deuxième dose de vaccin Pfizer ou Moderna (ARNm) (40).

- **A compter du 11 avril 2021** : toutes les personnes âgées de plus de 55 ans inclus sont désormais éligibles à la vaccination par les vaccins AstraZeneca et Janssen, qu'elles souffrent ou non de comorbidités et/ou d'une pathologie à très haut risque de forme grave de Covid-19.

- **Le 13 avril 2021**, suspension de l'utilisation du Vaccin Janssen aux USA suite à la découverte de rares cas de thromboses avec thrombocytopenie. Par précaution Johnson&Johnson a annoncé sa décision de suspendre le déploiement du vaccin dans l'Union européenne (41).

- **Le 16 avril 2021**, les personnes de 60 à 69 ans et plus bénéficient de l'extension de la campagne vaccinale par Pfizer et Moderna (en centre de vaccination) (42).

- **Le 20 avril 2021**, le PRAC se prononce sur le bénéfice de l'administration du Vaccin JANSSEN comparé aux très faibles risques de développer des effets secondaires rapportés aux USA. L'administration de ce vaccin est donc validée et garde la même population cible que prévue en France : les personnes de plus de 55 ans (comme le vaccin ASTRA ZENECA) (41).

1.2.3.3 Troisième phase de vaccination :

- **Le 1^{er} mai 2021**, toutes les personnes de 18 à 49 ans souffrant de comorbidité(s) peuvent être vaccinées en centre de vaccination par Pfizer et Moderna, sur déclaration de leur(s) comorbidité(s) et sans avoir à présenter une prescription médicale (43).

- **Le 06 mai 2021**, les proches de personnes immunodéprimées peuvent désormais être vaccinés (cette décision s'applique aux proches des immunodéprimés sévères âgés de 16 ans et plus (enfants ou adultes)). Les personnes de 16 et 17 ans souffrant d'une pathologie à très haut risque de forme grave de Covid-19 sont autorisées à se faire vacciner avec le vaccin Pfizer-BioNTech en centre de vaccination (44).

- **Le 10 mai 2021**, les personnes de 50 ans et plus quel que soit leur état de santé peuvent être vaccinées par Pfizer et Moderna (42).

- **Le 12 mai 2021**, toutes les personnes de 18 à 49 ans peuvent prendre rendez-vous pour se faire vacciner en centre de vaccination par Pfizer-BioNTech ou Moderna, pour le jour même (doses restantes d'une session de vaccination) (42).

- **Le 31 mai 2021**, toutes les personnes majeures peuvent prendre rendez-vous pour se faire vacciner en centre de vaccination pour des injections avec les vaccins à ARNm (42).

- **Le 15 juin 2021**, vaccination des 12-17 ans inclus ouverte avec le vaccin Pfizer-BioNTech en centre de vaccination, sauf pour ceux ayant développé un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) suite à une infection par le SARS-CoV-2 (45).

- **Le 18 juin 2021**, pour accélérer la campagne de vaccination, le délai entre deux doses de vaccin à ARNm est modifié, passant de 39-42 jours à 21-49 jours.

Raccourcissement du délai entre une infection à SARS-CoV-2 et une injection vaccinale (passage de 3 mois minimum à 2 mois minimum). Enfin pour les adolescents, même si une autorisation parentale signée est nécessaire à la vaccination, leur présence le jour de celle-ci ne l'est plus.

A noter l'ajout d'une troisième dose pour les patients atteints de LLC et certains types de lymphomes (46).

- **Le 16 juillet 2021**, mise à disposition de flacons de Pfizer-BioNTech dans des centres de vaccination pour les professionnels de santé de ville (facilitant la vaccination des jeunes entre 12-17ans, éligibles uniquement au Pfizer) (47).

- **Le 30 juillet 2021**, la vaccination des femmes enceintes est possible dès le 1^{er} trimestre de grossesse avec vaccins à ARNm (48). Nouvelle recommandation parue, si infection à SARS-Cov-2 15 jours après une première vaccination, infection considérée comme l'équivalent d'une 2nd dose donc pas de nécessité de réaliser une 2eme dose.

- **Le 13 aout 2021**, possibilité de vacciner les 12-17ans avec le vaccin Moderna (49).

- **Le 27 aout 2021**, lancement de la campagne de vaccination de rappel vaccinal contre la COVID-19 pour le mois de septembre avec un Vaccin à ARNm quel que soit le schéma vaccinal antérieur (avec un délai d'au moins 6 mois avec la précédente dose) pour les résidents des EHPAD et des USLD (Unité de soins de longue durée), les personnes de plus de 65 ans, les personnes à très haut risque de forme grave, les personnes présentant des pathologies facteurs de risque de forme grave, les personnes sévèrement immunodéprimées (délai pour rappel d'au moins 3 mois, et non pas de 6mois avec la précédente dose) et les personnes ayant reçu le vaccin Covid-19 Janssen (délai pour rappel d'au moins 4 semaines avec précédente dose) (50).

- **A partir du 15 septembre 2021**, l'obligation vaccinale est imposée et concerne tous les personnels des établissements de santé, EHPAD et établissements pour personnes en situation de handicap et tous les professionnels ou les bénévoles en contact avec des personnes âgées ou vulnérables, y compris à domicile (42).

La figure 7 présente une frise chronologique constituée des dates clés de la vaccination contre la COVID-19 (la période s'étend de décembre 2020 à fin juillet 2021)

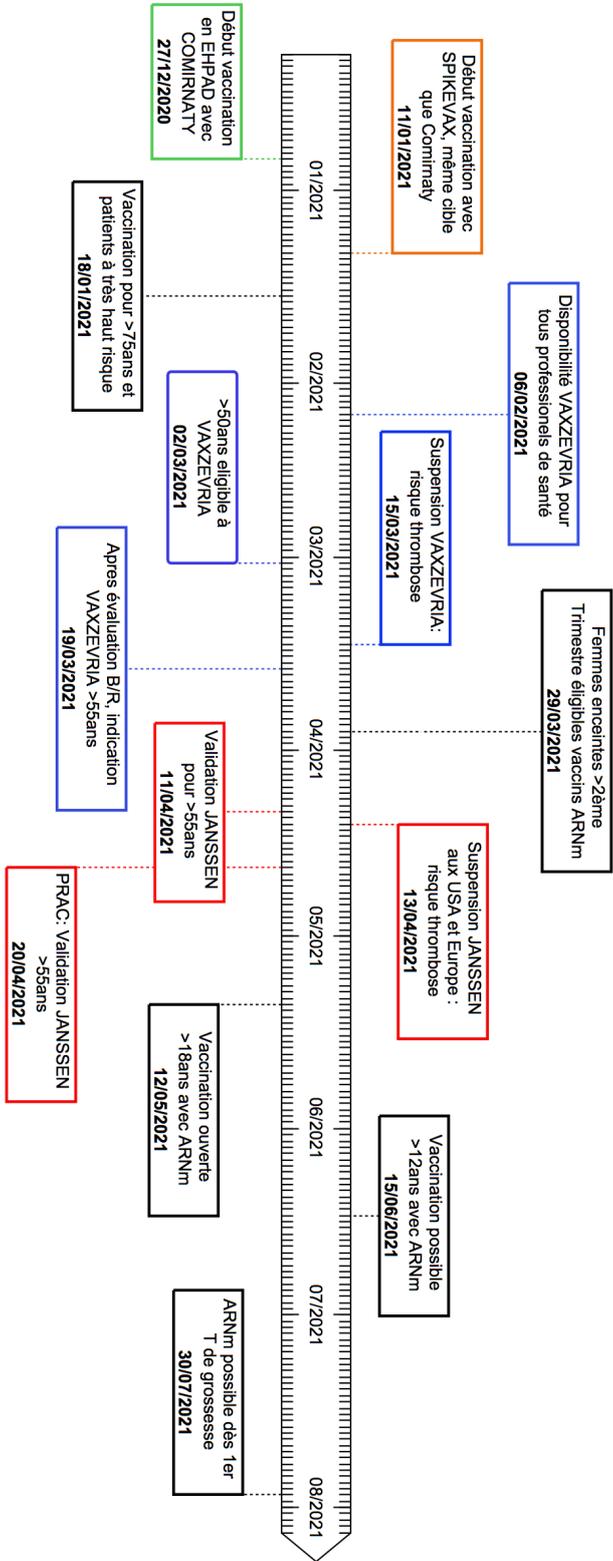


Figure 7 : Dates clés de la vaccination contre la COVID 19

1.3 Objectifs de notre travail

Les vaccins sont, à ce jour, les seuls médicaments efficaces pour prévenir les formes graves de la COVID-19. Cette efficacité démontrée dans les essais cliniques s'accompagnait d'un profil de risque rassurant sur le plan des effets indésirables fréquents, ce qui procurait un rapport bénéfice/risque largement positif mais il fallait s'assurer que ce rapport bénéfice/risque demeurait favorable lors de leur utilisation à grande échelle. Le système de pharmacovigilance a eu et a toujours un rôle primordial dans cette mission et s'est basé sur la notification spontanée des patients et professionnels de santé parmi lesquels les médecins généralistes (MG) ont pris une part importante.

Dès l'autorisation de mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19, les médecins généralistes, quotidiennement au contact du patient, ont été énormément sollicités au sujet de la vaccination, de ses indications ainsi que de ses effets indésirables.

Comme nous l'avons vu, la mise en place de la campagne de vaccination a été complexe et les recommandations changeantes et parfois contradictoires (exemple du risque faible mais grave de thrombose avec thrombocytopénie pour le vaccin VAXZEVRIA d'Astra Zeneca, en mars 2021 : l'OMS recommandait un maintien de son utilisation au plus de 18 ans tandis que l'ANSM fixait en France une indication réservée au plus de 55ans). Ces événements, leur retentissement dans les médias et les réseaux sociaux, ainsi que les incertitudes ont pu créer de la confusion au sein des patients mais aussi des médecins généralistes, premiers prescripteurs de ces vaccins.

La pharmacovigilance et les CRPV ont pour mission la gestion des déclarations des EIM mais aussi le conseil aux professionnels de santé y compris concernant les prises de décisions thérapeutiques. Les MG, voyant leurs habitudes bouleversées par l'arrivée de ces nouveaux vaccins, ont probablement eu besoin d'aide et certains ont eu recours à ces centres experts en pharmacovigilance. Ils avaient également à jouer leur rôle de santé publique en déclarant les EIM qu'ils suspectaient.

Notre travail se compose de deux études :

1. Notre première étude portait sur l'analyse des demandes de renseignements (DDR) adressées au CRPV de Montpellier (région Occitanie-Est) par les MG au sujet des vaccins contre la COVID-19. Nous avons utilisé la base de données du CRPV rassemblant les sollicitations des MG d'Occitanie-Est entre janvier 2021 et fin juillet 2021. Notre

hypothèse était que, dans ce contexte d'afflux d'informations, les MG avaient eu recours à l'expertise du CRPV d'Occitanie Est concernant une aide à la prescription ou une question vis-à-vis de la vaccination contre la COVID-19. Cette étude a pour objectif d'identifier les problèmes rencontrés par les MG d'Occitanie-Est lors de la prescription des vaccins et la prise en charge des patients vaccinés durant la pandémie.

2. Notre deuxième étude concernait l'analyse des notifications d'effets indésirables concernant les vaccins contre la COVID-19 effectuées par les MG de l'ensemble du territoire français entre le 01/01/2021 et le 22/09/2021.

Nous avons cherché à quantifier, et analyser ces déclarations grâce à la base de données nationale de pharmacovigilance (BNPV). Notre hypothèse, était que la vaccination contre la COVID-19 a majoré les déclarations d'effets indésirables, et notamment celles des médecins généralistes qui sont au plus proche des patients. Ainsi cette étude réalise un état des lieux de ces déclarations sur le plan national.

2. METHODES :

2.1 Méthode de la première étude : Demandes de renseignements des médecins généralistes d'Occitanie Est adressées au CRPV au sujet de la vaccination contre la COVID-19

2.1.1 Schéma de l'étude

Ce travail porte sur une étude observationnelle, descriptive et analytique, monocentrique, rétrospective, avec le concours du CRPV d'Occitanie-Est.

2.1.2 Population étudiée

Les médecins généralistes d'Occitanie-Est ayant sollicités le CRPV au sujet de la Vaccination contre la Covid-19 entre le 01/01/2021 et le 30/07/2021.

2.1.3 Données recueillies

Nous avons travaillé sur une base de données Excel constituée par le CRPV Occitanie-Est basé au CHU de Montpellier, concernant la vaccination contre la Covid-19 entre le 01/01/2021 et le 30/07/2021.

Cette base de données contenait initialement les sollicitations de l'ensemble des professionnels de santé et des patients, quel que soit le médicament interrogé. A partir de cette base, nous avons extrait les DDR dont la spécialité du demandeur mentionnait un médecin généraliste (colonne du tableur : « spécialité du demandeur ») et qui concernaient les vaccins contre la COVID-19 (en utilisant les mots clefs « ASTRAZENECA », « PFIZER », « MODERNA », « JOHNSON », « COVID », « VAXZEVRIA », « COMIRNATY », « SPIKEVAX », « JANSSEN » ou en sélectionnant les demandes indiquées comme liées à la vaccination contre la COVID-19).

Notre base de données Excel contenait donc les informations (colonnes) suivantes :

- Date de la sollicitation et de réponse
- Type de vaccin
- Département d'exercice du demandeur
- Type d'établissement/pratique du demandeur

- Terme de la grossesse, le cas échéant
- Objet de la sollicitation (question posée)
- Nature de la demande
- Antécédents et traitement du patient concerné par la question
- Age et sexe du patient concerné par la question
- Réponse à la question posée.

Catégorisation des questions posées :

En analysant chacune des questions posées, nous avons classé celles-ci en 7 catégories :

- **Gestion EI** : question portant sur la prise en charge d'un d'EI présenté par un patient.
- **Indication à la vaccination si antécédent ou traitement particulier** : si la question concerne une vaccination potentiellement à risque, c'est-à-dire, si le patient présente un antécédent quel qu'il soit ou s'il prend un traitement quel qu'il soit.
- **Imputabilité EI D1 ou D2** : question posée sur la probabilité qu'une 1ère ou une 2ème dose soit responsable d'un effet indésirable relevé ou rapporté par un patient.
- **Indication D2 si EI D1** : question posée pour un patient sur une aide à la prise de décision thérapeutique quant à la réalisation d'une deuxième dose si un EI a eu lieu lors de la D1.
- **Erreur médicamenteuse** : question posée sur une erreur concernant l'administration d'un vaccin.
- **Grossesse** : question concernant la vaccination d'une femme enceinte (exposition pendant la grossesse).
- **Question générale** : question ne concernant pas un patient en particulier, mais portant sur une question générale au sujet des vaccins, celle-ci concerne une question sur : une indication à la vaccination (population cible, un traitement en cours, un âge cible, ...), un rapport bénéfice/risque à vacciner, le risque d'un vaccin ou un EI possible, la nécessité de déclarer ou pas à la PV un EI ou sur l'utilisation ou la préparation des vaccins.

L'analyse de ces catégories ne distingue pas les différents types de vaccins utilisés.

Individualisation des demandes :

Lors de l'analyse des sollicitations formulées au CRPV, nous avons remarqué que certaines d'entre elles étaient composées de plusieurs demandes /questions appartenant à des catégories différentes. Nous les avons donc individualisées et comptabilisées, pour obtenir un total de demandes/questions que nous avons étudiées. Il faut donc différencier dans ce travail les termes

concernant une « sollicitation » d'un médecin (étant équivalent à un message ou un appel passé au CRPV) et une « demande » ou une « question » qui compose une partie de la sollicitation réalisée au CRPV.

2.1.4 Analyses statistiques

Nous avons procédé à l'analyse de nos résultats grâce aux méthodes statistiques usuelles. Les variables qualitatives étaient définies par leur effectif et leur pourcentage. Les variables quantitatives étaient définies par la moyenne et l'écart type.

L'analyse des résultats a été réalisée grâce au logiciel Microsoft Excel®.

2.2 Méthode de la deuxième étude : Étude des déclarations d'effets indésirables des médecins généralistes français au sujet de la vaccination contre la COVID-19

2.2.1 Schéma de l'étude

Ce travail est une étude observationnelle, descriptive et analytique, nationale, rétrospective, avec le concours du CRPV d'Occitanie Est, à partir de données issues de la BNPV.

2.2.2 Population étudiée

Les médecins généralistes français ayant déclaré des effets indésirables au sujet des vaccins contre la Covid-19 entre le 01/01/2021 et le 22/09/2021. Ces données étaient anonymisées.

2.2.3 Données recueillies

Nous avons travaillé sur une base de données Excel constituée avec le CRPV du CHU de Montpellier, extraite de la BNPV de l'ANSM, regroupant toutes les déclarations d'effets indésirables des médecins généralistes français concernant la vaccination contre la Covid-19 entre le 01 janvier 2021 et le 22 septembre 2021.

Notre base de données comprenait des effets indésirables classés selon la classification du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) créé par l'International

Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) (la structure du système MedDRA est indiquée en annexe 3).

Ainsi, tous les effets indésirables ont été organisés en 27 grandes familles selon une classification par discipline médicale, appelées *System Organ Class (SOC)* dans ce dictionnaire MedDRA (la liste de ces différentes disciplines se trouve en annexe 4), grâce au site internet de *l'Uppsala monitoring center* de l'OMS (51).

Évaluation du caractère attendu ou inattendu :

L'imputabilité extrinsèque de l'effet suspecté (imputabilité bibliographique B) notée par le CRPV concerné et incluse dans notre base de données nous a permis de déterminer le caractère attendu ou inattendu de l'EI.

Nous avons procédé de la façon suivante : le score d'imputabilité B est classé de B0 à B3 (52).

B0/B1 correspondant à un effet non décrit, B2 à un effet non notoire dans les documents usuels et B3 à un effet notoire ou décrit dans la RCP.

Ainsi les déclarations d'EI comportant un score d'imputabilité extrinsèque B0, B1 et B2 ont été codés comme inattendus tandis que les déclarations d'EI avec un score B3 ont été traduits comme attendus. Pour certaines déclarations le score d'imputabilité B n'était pas renseigné, tous nos résultats faisant référence à ce caractère attendu et inattendu se baseront donc uniquement sur les notifications d'EI comportant des données complètes.

La base de données de notifications comprenait les éléments suivants :

- Date de création de la déclaration
- Qualification du demandeur (Médecin généraliste)
- Département d'exercice
- Gravité de l'effet indésirable (Grave/ Non grave)
- La classification d'imputabilité B, correspondant à l'imputabilité extrinsèque, nous permettant d'obtenir le caractère attendu de l'effet indésirable.
- L'âge, le sexe et les antécédents du patient victime de l'effet indésirable (informations non utilisées)
- Le type de vaccin contre la COVID.
- L'effet indésirable décrit selon le *Lowest level term (LLT)* du dictionnaire MedDRA
- La classification par discipline médicale (SOC), obtenue grâce à la classification des LLT
- La dose vaccinale D1 ou D2 incriminée

- L'évolution de l'effet indésirable dans le temps (cette information n'a pas été évaluée dans notre étude)
- Le type d'exercice (cette information n'a pas été évaluée dans notre étude)

Analyses géographiques :

Les déclarations par département ont été regroupées pour obtenir les effectifs des déclarations par région. Afin d'analyser ces résultats sur le plan national mais aussi régional, nous nous sommes basés sur les effectifs des médecins généralistes donnés par le site de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) pour l'année 2021 (53).

Ces données nous ont permis de calculer des ratios de déclarations par médecin généraliste par département et par région.

Comparaison de la déclaration par les MG à celle des autres déclarants :

Nous avons cherché à comparer les notifications des MG français aux notifications réalisées par l'ensemble des usagers français (professionnels de santé et patients), afin de situer la déclaration des médecins généralistes parmi les usagers. L'ANSM possédait en date du 30/09/2021 (54) un rapport comportant ces données nationales, cependant celles-ci ne présentaient que des données par vaccin (et non pas sur l'ensemble de ceux-ci). Nous avons fait le choix de focaliser notre analyse sur le vaccin Comirnaty de Pfizer qui était le plus représenté parmi les déclarations en France. Nous avons ainsi pu comparer les déclarations des MG à celles des autres déclarants pour le vaccin Comirnaty sur les critères suivants : gravité et familles d'organes cibles (SOC).

2.2.4 Analyses statistiques

Nous avons procédé à l'analyse de nos résultats grâce aux méthodes statistiques usuelles. Les variables qualitatives étaient définies par leur effectif et leur pourcentage. Les variables quantitatives étaient définies par la moyenne et l'écart type.

Les données pour lesquelles des informations étaient manquantes ont en fonction de la question d'intérêt été exclues (ce qui expliquera parfois dans nos résultats les différences dans nos effectifs « n »).

L'analyse des résultats a été réalisée grâce au logiciel Microsoft Excel®.

Grâce au site <https://d-maps.com> , et au logiciel Paint X nous avons pu créer une carte des différentes densités de déclarations par médecin généraliste et par région française.

3. RESULTATS

3.1 Résultats de la première étude : DDR des médecins généralistes d'Occitanie-Est adressées au CRPV au sujet de la vaccination contre la COVID-19

3.1.1 Composition de la base de données du CRPV et extractions des données d'intérêts

La base de données du CRPV comptabilisait un total de 1648 sollicitations (demande de renseignements) entre le 01/01/2021 et le 30/07/2021 concernant tous les types de traitements /médicaments sans distinction de public (professionnels de santé et patients). Parmi ces données on comptait 918 sollicitations (55,7% du total) formulées aussi bien par les professionnels de santé que par les patients, au sujet des vaccins contre la COVID 19.

Celles-ci incluaient 325 sollicitations (19,7% du total) uniquement des professionnels de santé, tous confondus (dentistes, infirmiers, pharmaciens, médecins retraités, spécialistes).

Enfin on pouvait obtenir 99 sollicitations ne concernant que les médecins généralistes (6 % du total de l'ensemble des sollicitations du CRPV, et 31 % parmi les professionnels de santé).

Ces 99 sollicitations correspondaient à 121 demandes/questions.

3.1.2 Caractéristiques de la population étudiée

3.1.2.1 Effectif de la population à l'étude

Cette population était composée de 73 médecins généralistes exerçant en Occitanie-Est, tout type de pratique confondue, ayant sollicité le CRPV de Montpellier (Occitanie Est) concernant des demandes de renseignements au sujet des vaccins contre la COVID-19.

3.1.2.2 Exercice des médecins généralistes demandeurs

L'exercice professionnel des médecins généralistes ayant sollicités le CRPV est varié. Sur ces 73 médecins généralistes, 50 exerçaient au sein d'un cabinet libéral ce qui représente plus de deux tiers de notre population (68,5%), 11 médecins travaillaient en centre de vaccination (15,1%), 6 d'entre eux pratiquaient en établissement hospitalier (8,2%) autant que les 6 derniers médecins généralistes qui travaillaient en EHPAD (8,2%).

La figure 8 représente sous forme d'un graphique ces données.

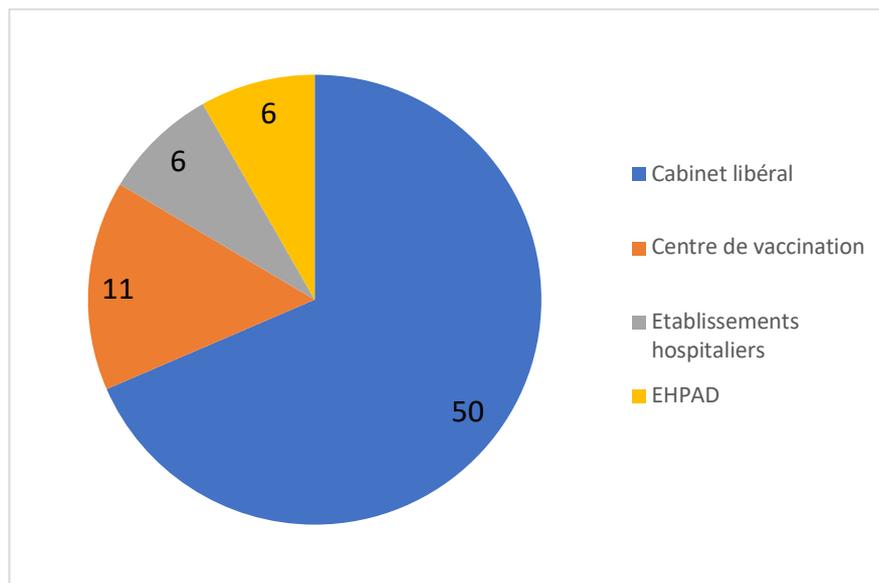


Figure 8 : Répartition des médecins généralistes de l'étude en fonction de leur type d'exercice (n=73)

La catégorie « établissements hospitaliers » composée de 6 médecins regroupe les cliniques (1 médecin), les centres hospitaliers non universitaires (4 médecins) ainsi que les centres hospitaliers universitaires (1 médecin).

3.1.2.3 Répartition géographique de notre population

Tous les médecins généralistes de notre étude exerçaient dans la région d'Occitanie-Est. On note une forte prédominance géographique des départements de l'Herault-34 avec 42 médecins (57,5%) et du Gard-30 avec 18 médecins (24,7%) qui cumulent à eux deux 82,2% de la population de la base de données. Viennent ensuite les Pyrénées-Orientales-66 avec 8 médecins (11%), l'Aude-11 avec 4 médecins (5,5%), et la Lozère-48 avec 1 seul médecin (1,4%).

La figure 9 représente la répartition par département des médecins de l'étude.

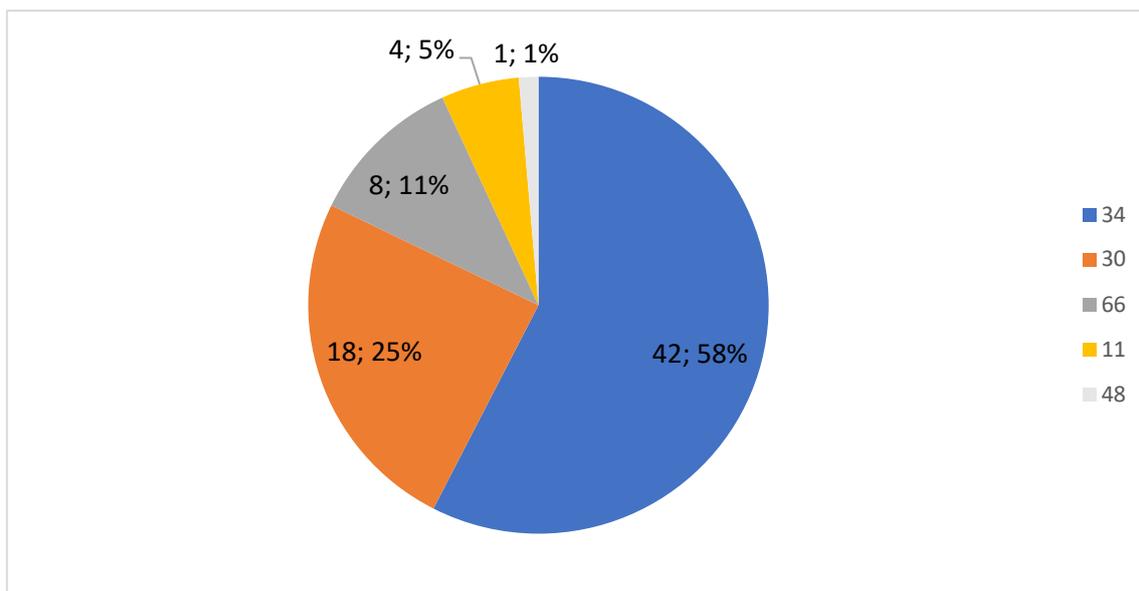


Figure 9 : Médecins généralistes demandeurs par département (n=73)

Rapportés au nombre de MG par département, selon les chiffres de la DREES de 2021 (53), ces MG représentent 1,94% dans l’Hérault-34 (effectif de 2164 MG), 1,62% dans le Gard-30 (effectif de 1109 MG), 0,96% dans les Pyrénées-Orientales-66 (effectif de 831 MG), 0,72% dans l’Aude-11 (effectif de 559 MG) et 0,95% en Lozère (effectif de 105 MG).

3.1.3 Étude des sollicitations : par médecin et au total

Parmi les 73 médecins généralistes, certains d’entre eux ont sollicité le CRPV à plusieurs reprises, avec un maximum de 5 fois pour deux d’entre eux, 4 fois pour 3 d’entre eux, 3 fois pour deux praticiens et 2 fois pour 5 des médecins, l’ensemble des demandeurs restant n’ayant sollicité le CRPV qu’une seule fois.

On dénombre un total de 99 sollicitations pour la période étudiée.

3.1.4 Étude des demandes (composante des sollicitations)

3.1.4.1 Demandes totales

Parmi les 99 sollicitations effectuées au CRPV, 22 d’entre elles étaient composées de deux demandes distinctes. Nous les avons individualisées totalisant un total de 121 demandes pour la période étudiée.

3.1.4.2 Catégorisation des demandes

Les différentes demandes ont été analysées et divisées en 7 catégories distinctes (cf. Méthodes). Les effectifs de demandes par catégorie sont retranscrits dans la figure 11.

On compte 47 demandes concernant l'indication à réaliser une deuxième dose de vaccin après qu'un évènement indésirable soit intervenu lors de la première dose, cette catégorie représente la majorité des demandes, soit 38,8% du total.

Il y a 18 demandes pour la catégorie concernant l'imputabilité d'un évènement indésirable s'agissant de la première ou de la deuxième dose (14,9%) il en est de même pour la catégorie indication à la réalisation d'une vaccination si le patient présente un antécédent ou un traitement (18 demandes soit 14,9%).

Les demandes en rapport avec des gestions d'effets indésirables post vaccinaux sont au nombre de 16 soit 13,2%.

Ces quatre catégories représentent à elles seules plus de 80% des demandes.

Dans une moindre mesure, les demandes au sujet d'une grossesse ou d'une erreur médicamenteuse sont au nombre de 2 chacune soit 1,7% chacune.

Les demandes concernant des questions générales, ne concernant pas un patient en particulier, sont au nombre de 18 (14,9%).

Ces chiffres sont retranscrits dans le graphique de la figure 10.

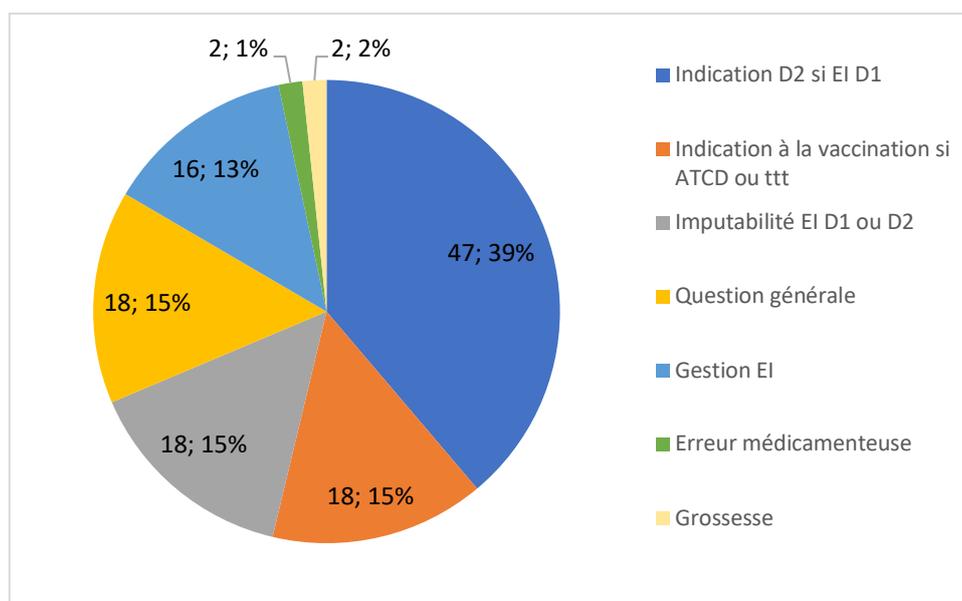


Figure 10 : Catégories des demandes adressées au CRPV (n=121)

3.1.4.3 Répartition des demandes en fonction du vaccin interrogé

Les 121 demandes concernent les 4 types de vaccins utilisés en France ou ne précisent pas le vaccin concerné, mais portent sur la vaccination contre la COVID 19.

Dans le but de comparer ces chiffres aux nombres d'injections réalisées à l'échelle nationale nous avons soustrait les demandes concernant la catégorie « vaccin contre la COVID-19 non précisé » (n=15). Nous comptabilisons alors un total de 106 demandes, dont 67 concernant COMIRNATY (63,2%), 29 concernant VAXZEVRIA (27,4%), 7 au sujet de SPIKEVAX (6,6%) et 3 concernant le JANSSEN (2,8%). Ces nouveaux chiffres sont notifiés dans la figure 11 sous la forme d'un histogramme.

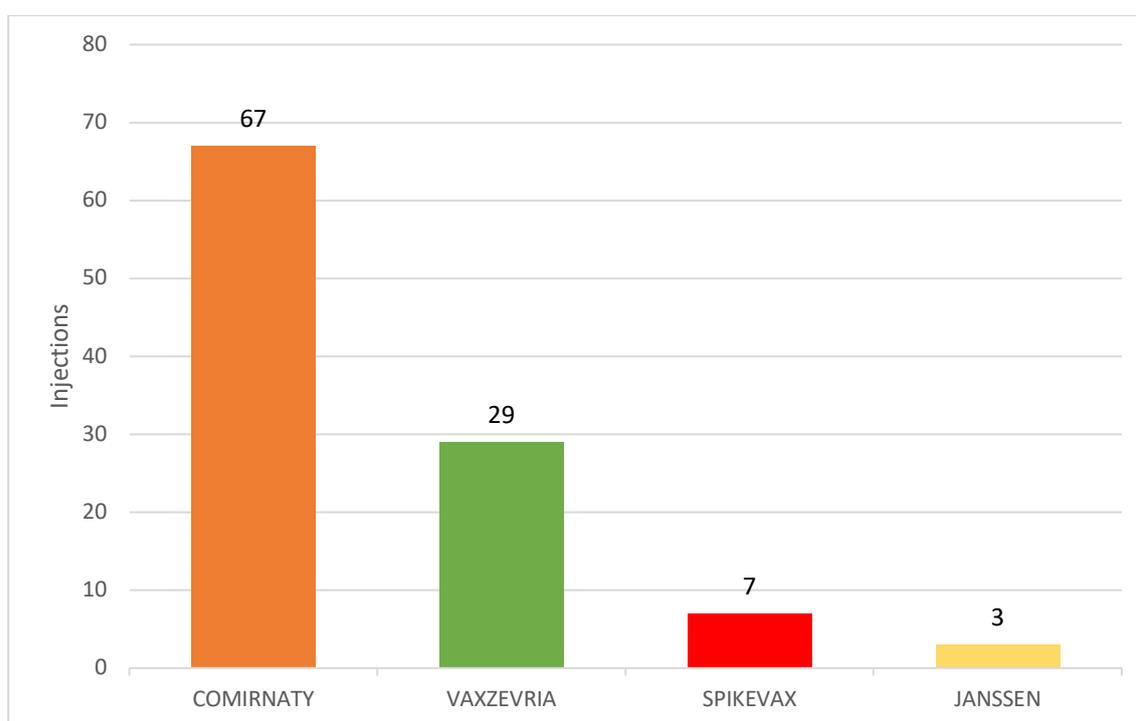


Figure 11 : Demandes classées selon le type de vaccin (en excluant la catégorie sans précision du vaccin) (n=106)

Afin d'évaluer les chiffres de ces demandes par type de vaccin nous avons cherché les chiffres de la vaccination en France en date du 30/07/2021. Selon le rapport hebdomadaire de l'ANSM « Suivi des effets indésirables des vaccins de l'ASNM en date du 29/07/2021 », nous trouvons un total de 72 753 000 injections réalisées dont 57 232 000 de Comirnaty (78,6%), 7 679 000 de VAXZEVRIA (10,6%), 6 996 000 injections de SPIKEVAX (9,6%) et 845 000 de JANSSEN (1,2%).

3.1.4.4 Répartition chronologique des demandes

Nous avons répertorié les demandes des médecins dans le temps, et obtenu un nombre de demandes mensuelles, ces chiffres sont inscrits pour chaque mois sur la courbe de la figure 12. Il y a eu 8 demandes en janvier (6,6%), 16 en février (13,2%), 17 en mars (14,1%), 21 en avril (17,4%), 30 au mois de mai (24,8%), représentant le pic des demandes, 16 en juin (13,2%) et pour terminer 13 en juillet (10,7%).

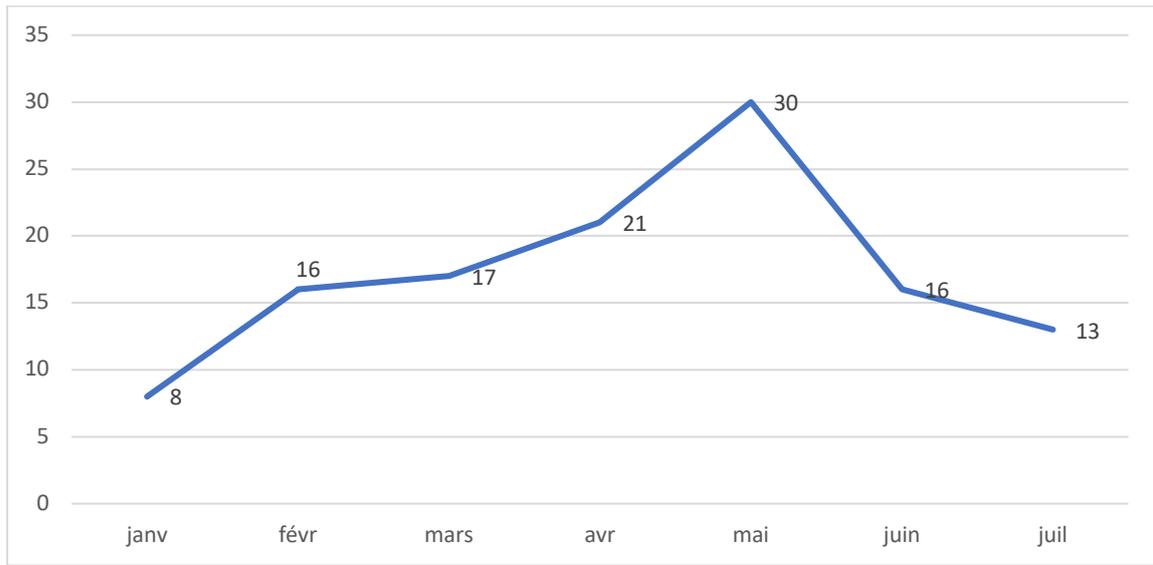


Figure 12 : Répartition chronologique des demandes à l'échelle mensuelle (n=121)

La figure 13 représente cette répartition dans le temps par vaccin.

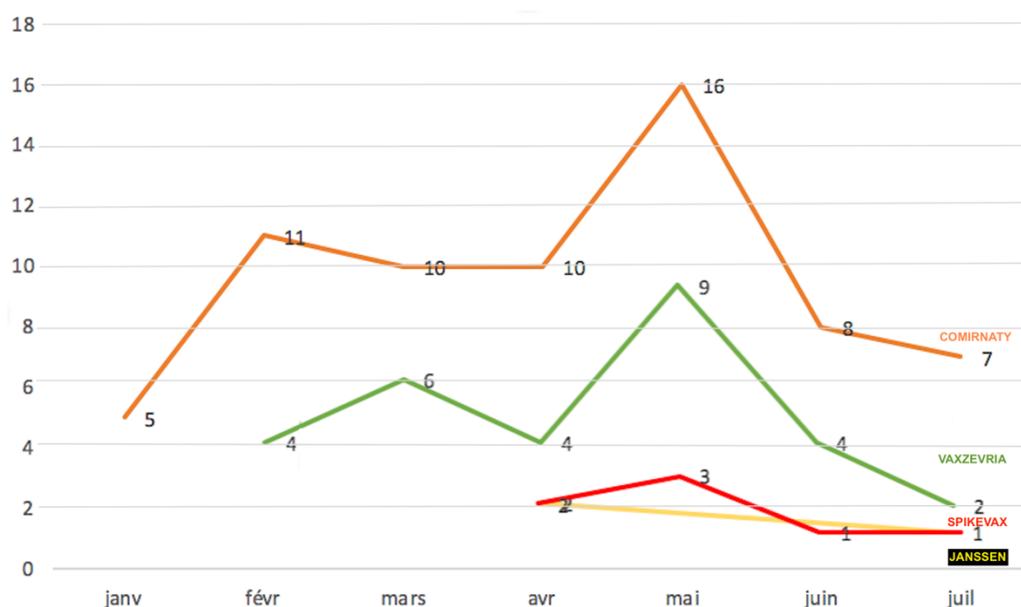


Figure 13 : Répartition chronologique des demandes pour les 4 différents types de vaccin étudiés (n=106)

3.2 Résultats de la deuxième étude : Déclarations d'effets indésirables des médecins généralistes français au sujet de la vaccination contre la COVID-19

3.2.1 Données de l'étude

Notre base de données se composait de 28 115 déclarations réalisées par des MG français, concernant les vaccins contre la COVID-19 entre le 01/01/2021 et le 22/09/2021. A titre indicatif, pour la région Occitanie-Est uniquement on comptait 2003 déclarations des MG. Sur l'ensemble de ces déclarations, certaines données sont manquantes, nous avons sélectionné à chaque fois le maximum de données possibles pour chaque variable analysée (pour chacune des variables, l'effectif « n » sera précisé).

Grâce aux rapports hebdomadaires de l'ANSM sur le suivi des notifications des vaccins contre la COVID-19, et notamment celui du 30 septembre 2021, nous pouvons établir le ratio des déclarations réalisées par les médecins généralistes par rapport à l'ensemble des usagers : en date du 30/09/2021, l'ANSM répertoriait, sans distinction, 96 217 déclarations de l'ensemble des usagers (professionnels de santé et patients) (54). La part des médecins généralistes français, au

sein de l'ensemble des usagers, dans la déclaration des effets indésirables au sujet des vaccins contre la COVID-19 est de 29,2%.

3.2.2 Analyse des notifications selon leur gravité et le caractère attendu/inattendu

Parmi nos 28115 notifications enregistrées dans la BNPV, on compte 6975 notifications graves représentant 25% du total et 21140 déclarations non graves soit 75% de l'ensemble (Figure 14).

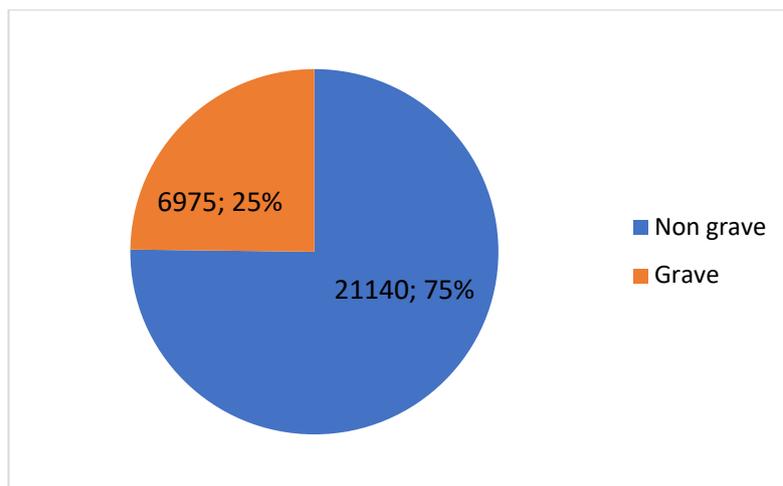


Figure 14 : Notifications selon la gravité de l'EI (n=28 115)

Nous avons compté 15260 notifications pour lesquelles l'imputabilité extrinsèque était renseignée : 4 811 EI attendues (32%) et 10 449 EI inattendues (68%). La figure 15 représente la répartition des déclarations selon le critère attendu ou inattendu de l'EI étudié.

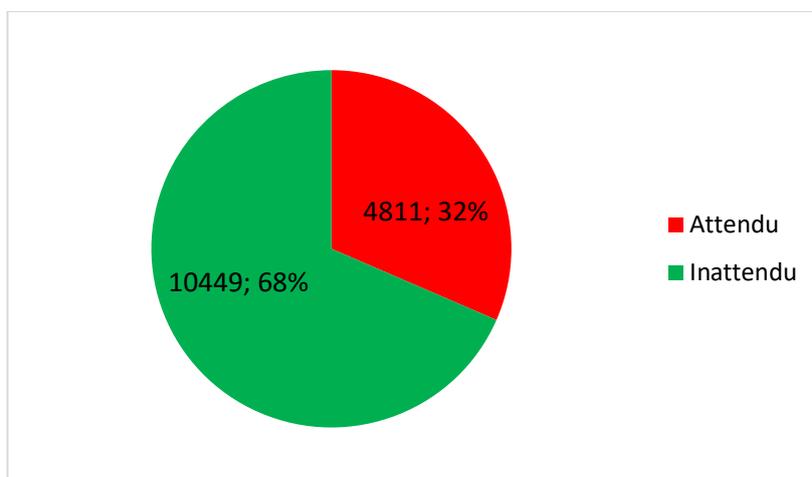


Figure 15 : Notifications selon le caractère attendu ou inattendu de l'EI (n=15 260)

En recoupant les critères de la gravité et attendu/inattendu, portant sur le total de 15 260 notifications renseignées, nous obtenons les résultats suivants :

Il existait 3 416 notifications d’EI graves soit 22,4%, Il existait 10 449 déclarations d’EI inattendues soit 68,5%. On obtenait donc 2 839 EI graves et inattendus correspondant à 18,6% de l’ensemble des EI. Le pourcentage d’EI graves ou inattendues était de 72,3%.

Le tableau 1 regroupe l’ensemble des chiffres selon le caractère attendu ou inattendu de l’EI et selon la gravité de l’EI.

	GRAVITE		Totaux
	Attendu	Non grave	
Attendu/inattendu	577	4234	4811
	Inattendu	7610	10449
Totaux		11844	15260

Tableau 1 : Déclarations d’EI selon la gravité et le caractère attendu/inattendu (n=15 260)

3.2.3 Répartition des déclarations en fonction du vaccin concerné

Les 28 115 déclarations d’EI étaient réparties entre les 4 vaccins utilisés en France de la façon suivante : 15800 déclarations concernaient le Comirnaty (56,2%), 8167 notifications pour le Vaxzevria (29%), le Spikevax compte 3939 déclarations (14%), enfin le Janssen enregistre 209 déclarations (0,7%) (Figure 16).

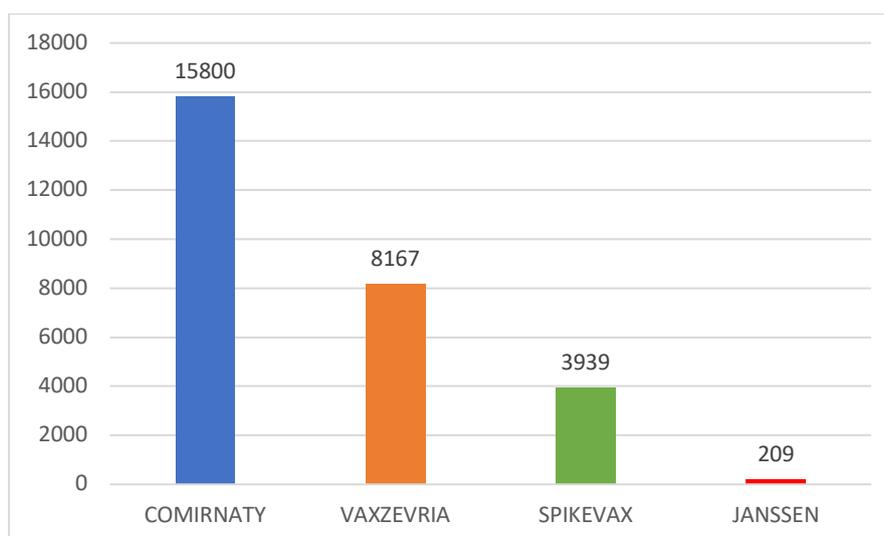


Figure 16 : Déclarations par vaccin concerné (n= 28 115)

3.2.4 Répartition temporelle des déclarations d'EI

Pour les notifications d'EI dans le temps on dénombre 319 notifications en janvier, 2489 en février, 4504 en mars, 3721 en avril, 4477 en mai, 5170 en juin, 3602 en juillet, 2498 en aout et 1335 en septembre.

La figure 17 représente cette répartition des déclarations d'EI dans le temps, chaque changement de couleur représente un changement de mois (constitué de plusieurs semaines), ici on débute au mois de janvier, le dernier mois inclus est le mois de septembre.

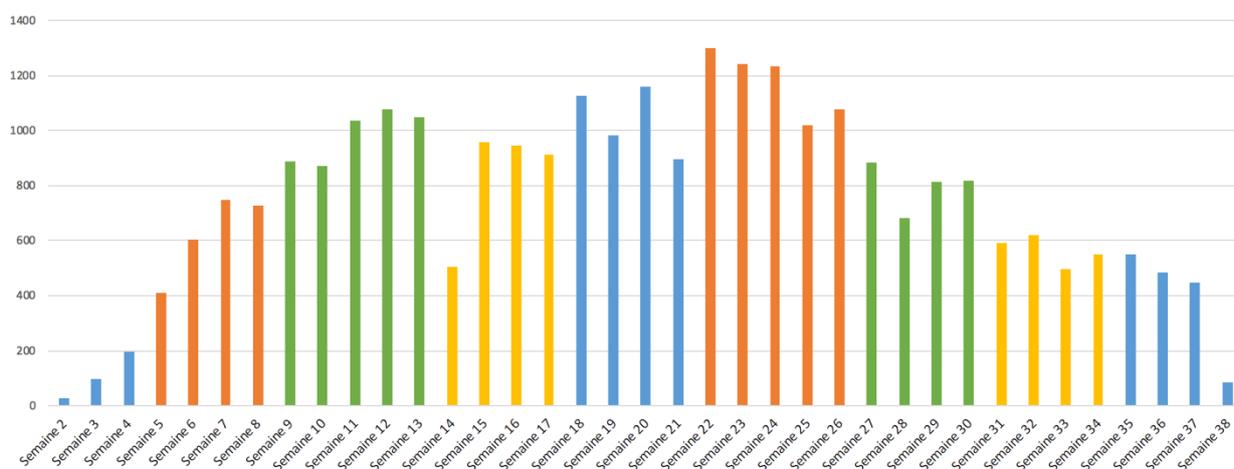


Figure 17 : Répartition des notifications au cours de l'année 2021 (n= 28 115)

3.2.5 Notifications selon la dose de vaccin concernée

Sur les 27 020 notifications renseignées, 19 131 concernent la première dose (71%) tandis que 7889 concernent la deuxième dose (29%).

La figure 20 reprend la répartition des déclarations entre les première et deuxième doses.

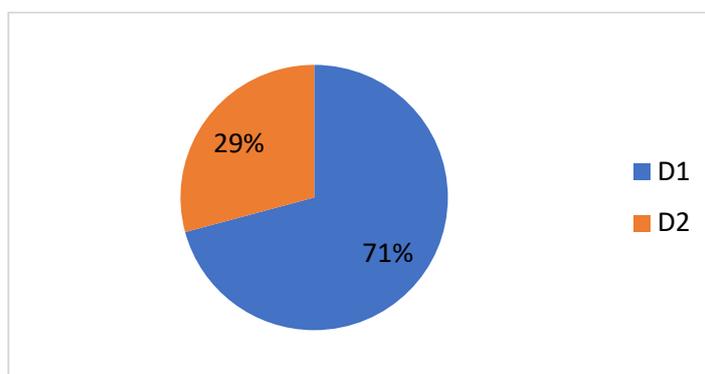


Figure 18 : Déclarations en fonction de la dose concernée (n=27 020)

3.2.6 Notifications classées selon l'organe cible de l'EI (SOC)

Il existait 28 041 notifications référençant un symptôme que nous avons pu classer en 27 grandes classes d'organe cible selon la MedDRA. Le groupe « troubles généraux et anomalies au site d'administration » rassemblait 10 031 notifications (35,8%), le groupe « Affections du système nerveux » comprenait 3537 déclarations (12,6%), la classe des « affections de la peau et du tissu sous cutané » comptait 2772 notifications (9,9%), venaient ensuite le groupe des « affections vasculaires » avec 2200 notifications (7,8%), puis le groupe des « Infections et infestations » au nombre de 1610 déclarations (5,7%). Le groupe des « affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » englobait 1420 notifications (5,1%). Les groupes des « affections gastro-intestinales » avec 1355 notifications et des « affections cardiaques » avec 1177 déclarations représentaient respectivement 4,8% et 4,2%. Le groupe des « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » obtenait un effectif de 948 notifications (3,4%). Les « affections hématologiques et du système lymphatique » regroupaient 759 déclarations (2,7%). L'ensemble de ces 10 groupes rassemble 92% des notifications. Les 17 autres groupes comptaient pour chacun d'entre eux moins de 500 notifications (soit moins de 2% chacune).

L'ensemble des notifications classées par groupe d'organes cibles est représenté sur la figure 19.

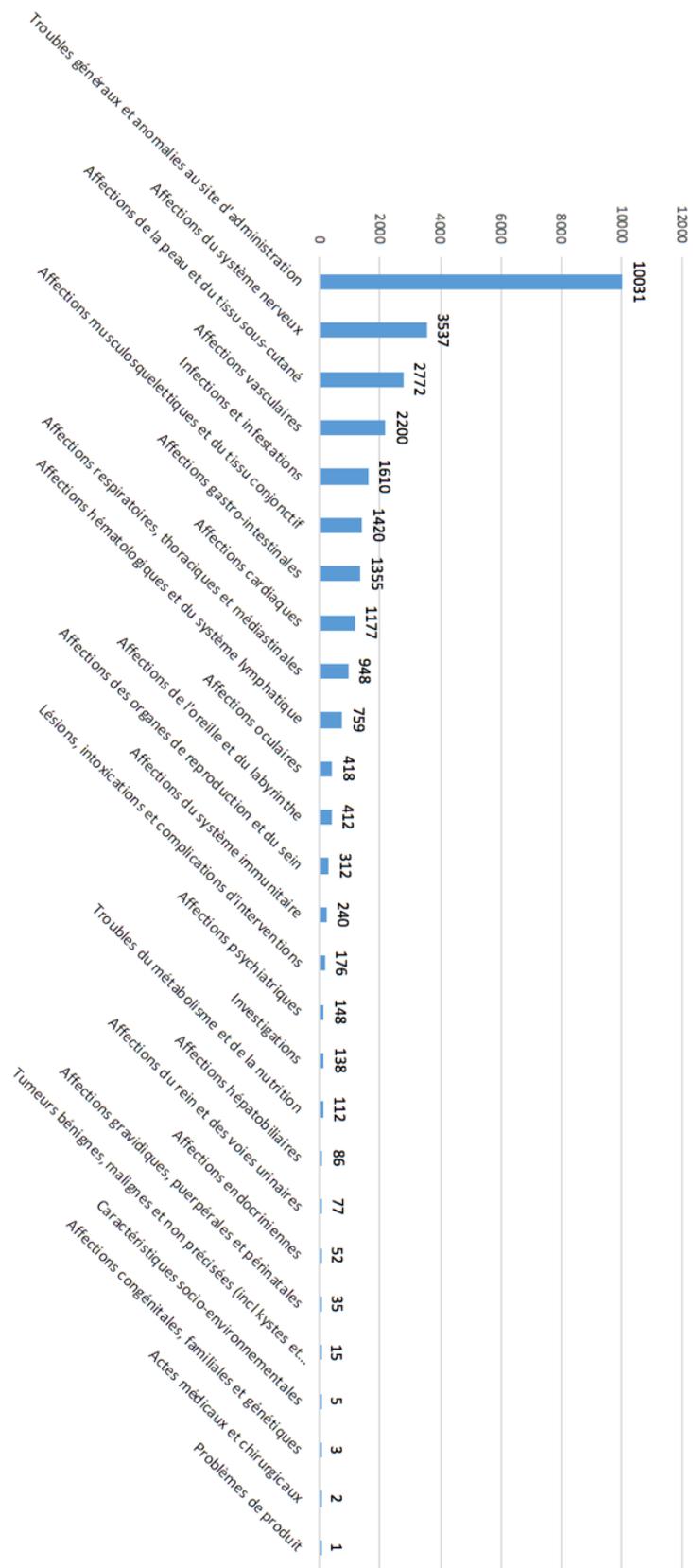


Figure 19 : Répartition des déclarations selon l'organe cible de l'EI (n=28 041)

3.2.7 Population touchée par les EI

3.2.7.1 Sexe de la population touchée par les EI

Sur les 28087 notifications renseignées, 19344 concernaient des femmes (69%), 8742 déclarations touchaient des hommes (31%) et une seule notification concernait une personne transgenre (proche de 0%) (Figure 20).

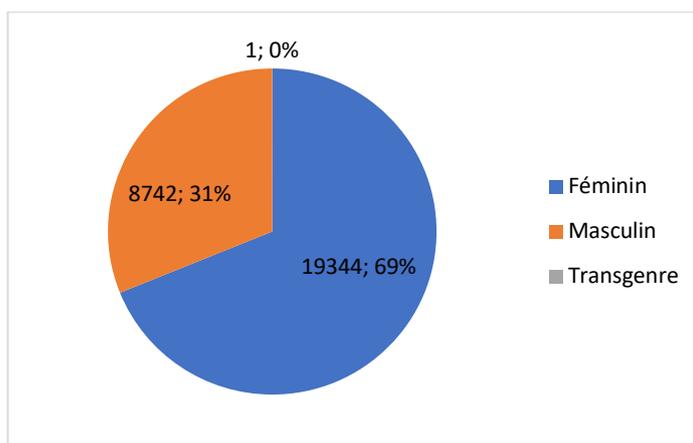


Figure 20 : Répartition des déclarations selon le sexe du patient touché par l'EI (n=28087)

3.2.7.2 Age de la population touchée par les EI

27 960 déclarations comportaient l'âge du patient. L'âge moyen des patients était de 57,8 années. L'âge le plus bas était de 10 années et le plus élevé de 103 années.

3.2.8 Répartition des déclarations en France (y compris les 5 DOM)

3.2.8.1 Répartition des déclarations par département français

27 514 notifications comportaient un département de déclarations, les effectifs des déclarations par département sont rapportés dans le tableau 2 suivant.

001 - Ain	268	034 - Hérault	977	068 - Haut-Rhin	269
002 - Aisne	93	035 - Ille-et-Vilaine	525	069 - Rhône	947
003 - Allier	87	036 - Indre	120	070 - Haute-Saône	44
004 - Alpes-de-Haute-Provence	34	037 - Indre-et-Loire	407	071 - Saône-et-Loire	229
005 - Hautes-Alpes	148	038 - Isère	785	072 - Sarthe	227
006 - Alpes-Maritimes	576	039 - Jura	73	073 - Savoie	285
007 - Ardèche	166	040 - Landes	206	074 - Haute-Savoie	449
008 - Ardennes	111	041 - Loir-et-Cher	293	075 - Paris	495
009 - Ariège	107	042 - Loire	348	076 - Seine-Maritime	423
010 - Aube	135	043 - Haute-Loire	90	077 - Seine-et-Marne	306
011 - Aude	204	044 - Loire-Atlantique	865	078 - Yvelines	79
012 - Aveyron	124	045 - Loiret	189	079 - Deux-Sèvres	293
013 - Bouches-du-Rhône	410	046 - Lot	123	080 - Somme	224
014 - Calvados	416	047 - Lot-et-Garonne	88	081 - Tarn	270
015 - Cantal	38	048 - Lozère	48	082 - Tarn-et-Garonne	114
016 - Charente	223	049 - Maine-et-Loire	566	083 - Var	395
017 - Charente-Maritime	898	050 - Manche	198	084 - Vaucluse	87
018 - Cher	121	051 - Marne	324	085 - Vendée	431
019 - Corrèze	121	052 - Haute-Marne	82	086 - Vienne	294
021 - Côte-d'Or	307	053 - Mayenne	132	087 - Haute-Vienne	226
022 - Côtes-d'Armor	213	054 - Meurthe-et-Moselle	326	088 - Vosges	143
023 - Creuse	43	055 - Meuse	85	089 - Yonne	92
024 - Dordogne	110	056 - Morbihan	573	090 - Territoire de Belfort	28
025 - Doubs	164	057 - Moselle	260	091 - Essonne	357
026 - Drôme	325	058 - Nièvre	81	092 - Hauts-de-Seine	757
027 - Eure	162	059 - Nord	629	093 - Seine-Saint-Denis	96
028 - Eure-et-Loir	129	060 - Oise	288	094 - Val-de-Marne	379
029 - Finistère	628	061 - Orne	162	095 - Val-d'Oise	38
02A - Corse-du-Sud	30	062 - Nord-Pas-de-Calais	282	971 - Guadeloupe	33
02B - Haute-Corse	33	063 - Puy-de-Dôme	202	972 - Martinique	28
030 - Gard	415	064 - Pyrénées-Atlantiques	403	973 - Guyane	21
031 - Haute-Garonne	846	065 - Hautes-Pyrénées	99	974 - La Réunion	84
032 - Gers	123	066 - Pyrénées-Orientales	359	976 - Mayotte	6
033 - Gironde	914	067 - Bas-Rhin	455		

Tableau 2 : Effectifs des déclarations pour chaque département (n=27 514)

3.2.8.2 Répartition moyenne des déclarations par département et par MG

A partir des chiffres des déclarations par département, associés aux effectifs des médecins généralistes par départements issus des données de la DREES (53), nous avons obtenu le nombre moyen de déclarations par département par médecin. Ces moyennes de déclarations par médecin par département sont représentées sur la figure 21.

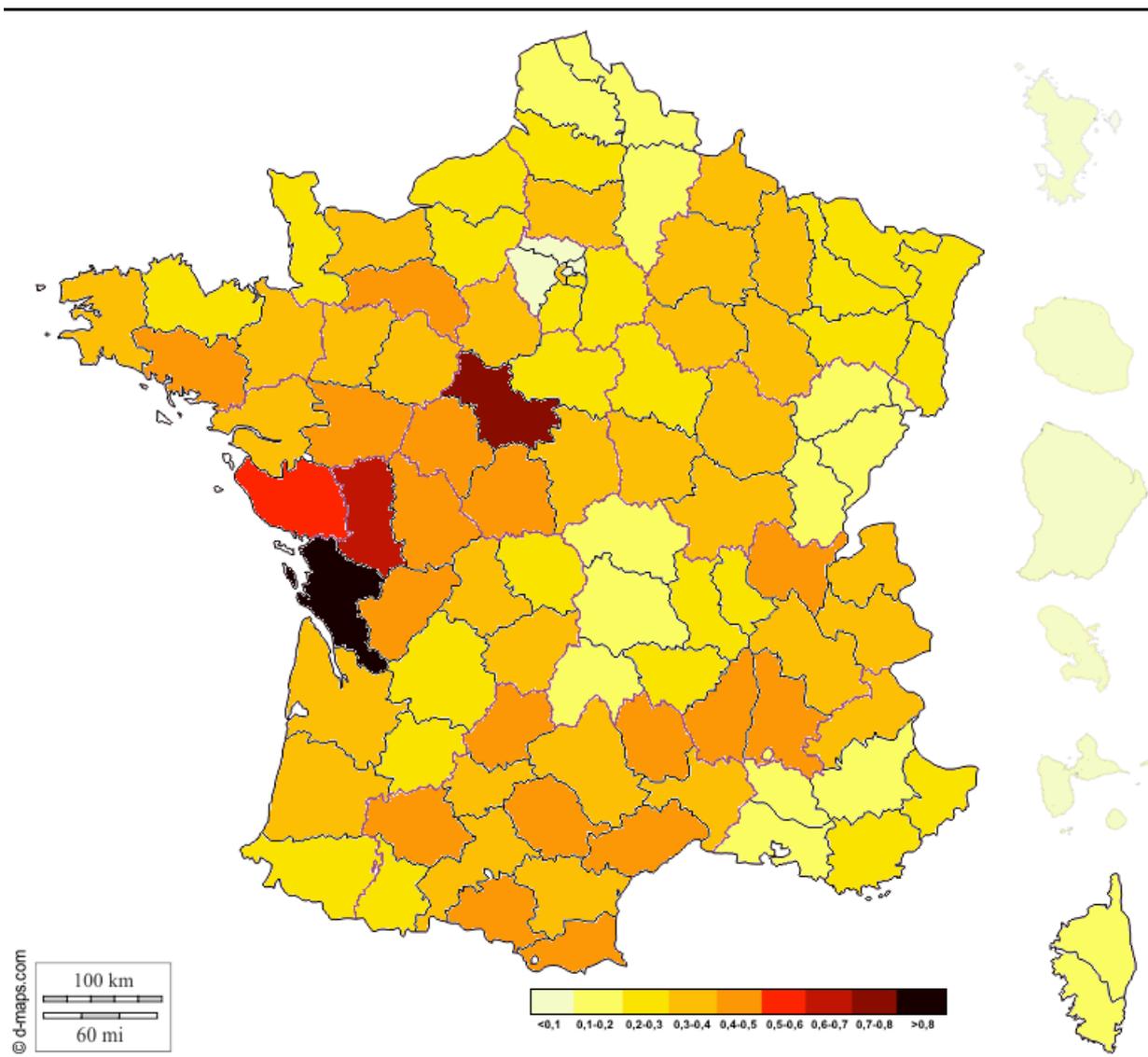


Figure 21 : Déclarations moyennes par département et par MG (n=27 514)

4 départements présentent une moyenne de déclarations par médecin particulièrement au-dessus des autres, ce sont la Charente-Maritime avec un taux de 0,8 déclarations en moyenne par MG, le Loir-et-Cher avec un taux de déclarations de 0,75 par MG, les Deux-Sèvres avec 0,62 déclarations par MG et la Vendée avec 0,51 déclarations par MG.

Nous avons établi une carte de ces déclarations moyennes par MG et par région (figure 22), basée sur les chiffres de la DREES 2021 (53). Les MG des régions du Centre Val de Loire, et des Pays de la Loire réalisent le plus de déclarations avec en moyenne 0,4 notification par médecin. Les régions dont les MG déclarent le moins sont les régions d'outre-mer composées de la Guadeloupe, de la Martinique, de la Guyane, de La Réunion avec une moyenne de déclarations

par MG comprise entre 0,1 et 0,05, et de Mayotte avec une moyenne de notifications par MG inférieure à 0,05.

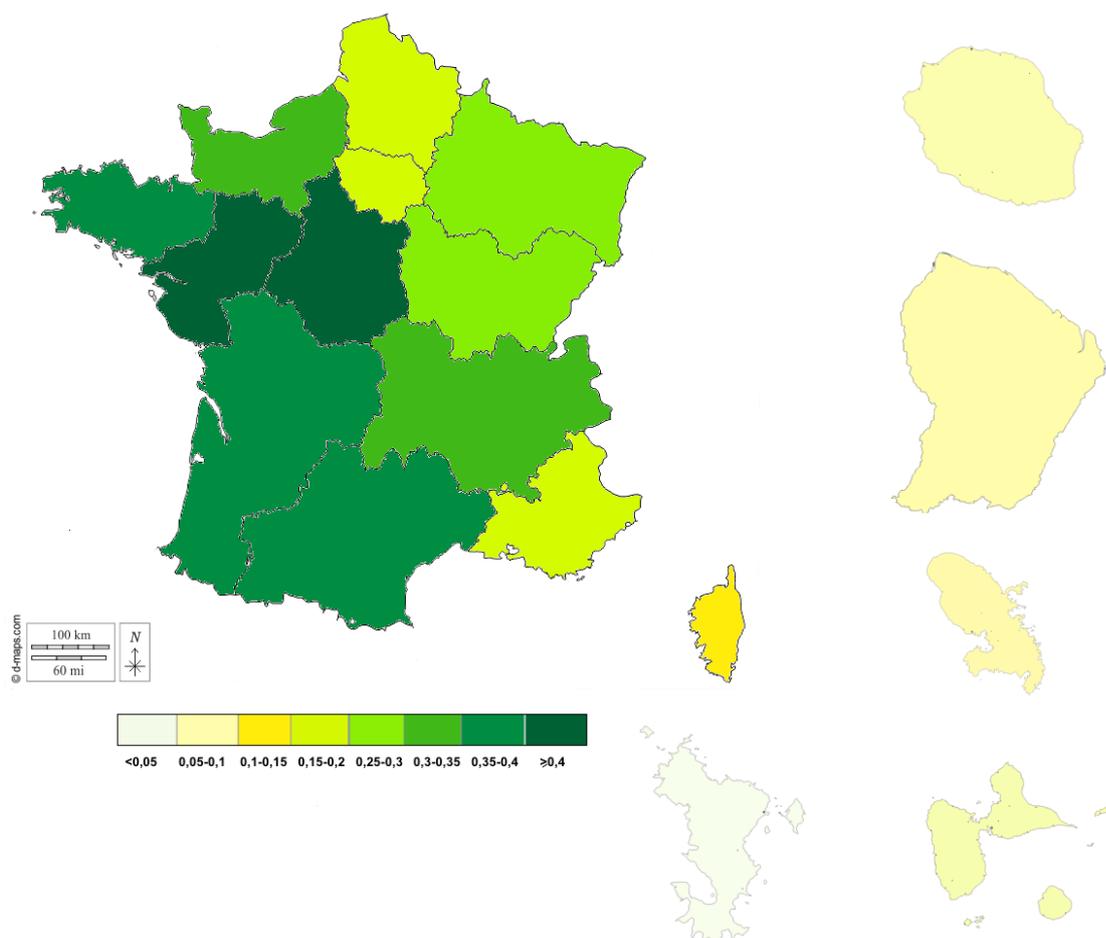


Figure 22 : Déclarations moyennes par région et par MG (n=27 514)

3.2.9 Relation entre la dose vaccinale, l'organe cible et la gravité

3.2.9.1 Relation entre la dose vaccinale et l'organe cible

En analysant les données sur la dose vaccinale et la classification selon l'organe cible, nous pouvons dire que les EI déclarés font partie des mêmes familles d'organes cibles dans la très grande majorité des cas, qu'il s'agisse de la première ou de la deuxième dose. On a donc un ordre de classe d'organes déclarés similaire entre les deux doses, Il faut cependant préciser qu'il y a pour chacune des classes d'organes en moyenne entre 2 et 4 fois plus d'EI déclarés en première dose qu'en deuxième dose.

L'ordre de déclaration par familles d'organes cibles et par dose est repris dans la figure 23.

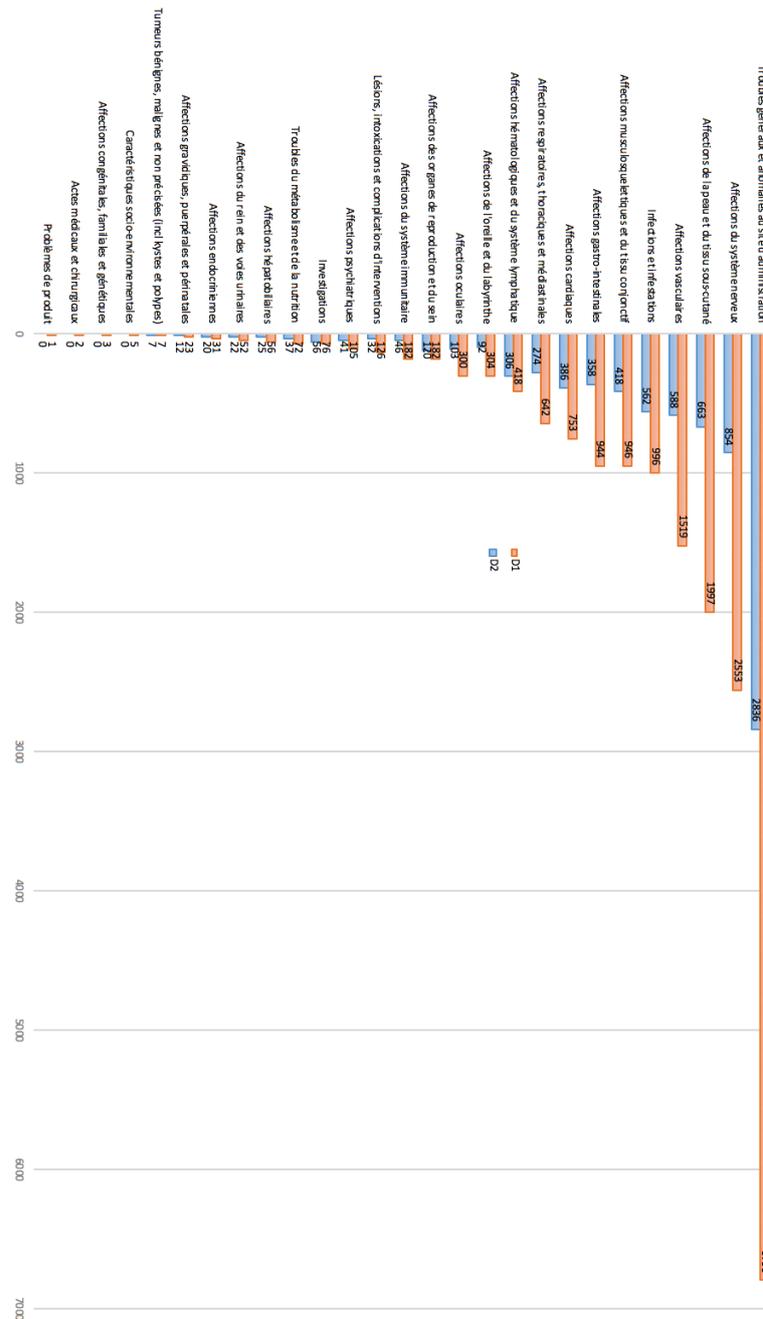


Figure 23 : Notifications d’EI selon la dose de vaccin et classées par organe cible (n=26949)

3.2.9.2 Relation entre la dose vaccinale et la gravité

En analysant nos données (n=27 020) selon la dose vaccinale et leur gravité nous obtenons 20365 EI non graves dont 14673 en 1^{ère} dose (72,1%) et 5 692 EI en 2^{ème} dose (27,9%).

Concernant les 6655 EI graves, on comptait 4458 déclarations pour la 1^{ère} dose (67%) contre 2197 notifications pour le deuxième dose (33%). Ces données se retrouvent dans le tableau 3.

Gravité	1ère dose	2ème dose	Total
Non grave	14673	5692	20365
Grave	4458	2197	6655
Total	19131	7889	27020

Tableau 3 : Déclarations d’EI selon la gravité et la dose vaccinale (n=27 020)

3.2.10 Comparaison de la déclaration par les MG à celle des autres déclarants

Nous avons cherché à comparer les déclarations des médecins généralistes français avec celles de l’ensemble des déclarations des usagers français (professionnels de santé et patients). Nous nous sommes basés sur « le suivi des cas d’effets indésirables des vaccins COVID-19 » de l’ANSM (54).

Mis à part le total des déclarations réalisées en date du 30/09/2021 au nombre de 96 217 et les proportions de déclarations selon la gravité semblable à celles retrouvées pour nos médecins généralistes (25% de notifications graves et 75% de déclarations non graves), les informations telles que le classement par organe étaient données par vaccin.

Au vu des chiffres majoritaires de notifications pour le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNtech (56,2% comme vu dans notre étude et 59,6% dans les chiffres de tous les usagers de l’ANSM), nous avons fait le choix de prendre pour base d’analyse les chiffres de ce vaccin seul et d’établir la comparaison entre nos résultats, propres aux médecins français, et ceux de l’ANSM rassemblant les résultats pour l’ensemble des usagers.

Notre analyse s’intéressait aux déclarations selon la gravité et l’organe cible ciblant le vaccin Comirnaty.

En se basant uniquement sur les déclarations au sujet du vaccin Comirnaty, nous avons un total de 15800 notifications analysables (56,2% de notre total).

En recoupant cette variable avec deux autres critères que sont la gravité de l’EI et la classification sous forme d’organe cible (SOC), nous obtenons un total de 15743 déclarations.

La figure 24 regroupe les notifications concernant le vaccin Comirnaty de Pfizer et les présente en fonction de leur organe cible et de leur gravité.

Premier résultat, attendu, les déclarations d’EI non graves sont plus importantes que les déclarations d’EI graves. Les organes cibles concernés sont les mêmes avec quelques différences dans l’ordre d’importance des déclarations. Les troubles généraux et anomalies au site

d'administration ainsi que les affections du système nerveux ressortent respectivement en première et deuxième position quelle que soit la gravité de l'EI. Concernant les 3ème, 4ème et 5ème positions, pour les déclarations d'EI graves, ce sont les « affections vasculaires », les « affections cardiaques » et les « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » qui prédominent (qui sont respectivement en 7ème, 9ème et 10ème position pour les EI non graves), tandis que pour les EI non graves ce sont « les affections de la peau et du tissu conjonctif », « les infections et infestations » et les « affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » qui prennent ces positions (respectivement en 7ème, 6ème et 9ème position des EI graves). Les « affections gastro-intestinales » se présentent en 8ème position pour les EI graves et en 6ème position pour les EI non graves. Enfin en 10ème position des EI graves, on trouve les « affections oculaires », et en 8ème position des EI non graves la classe des « affections hématologiques et du système lymphatiques ».

Le classement des autres déclarations selon la gravité et les organes cibles sont visibles sur la figure 24.

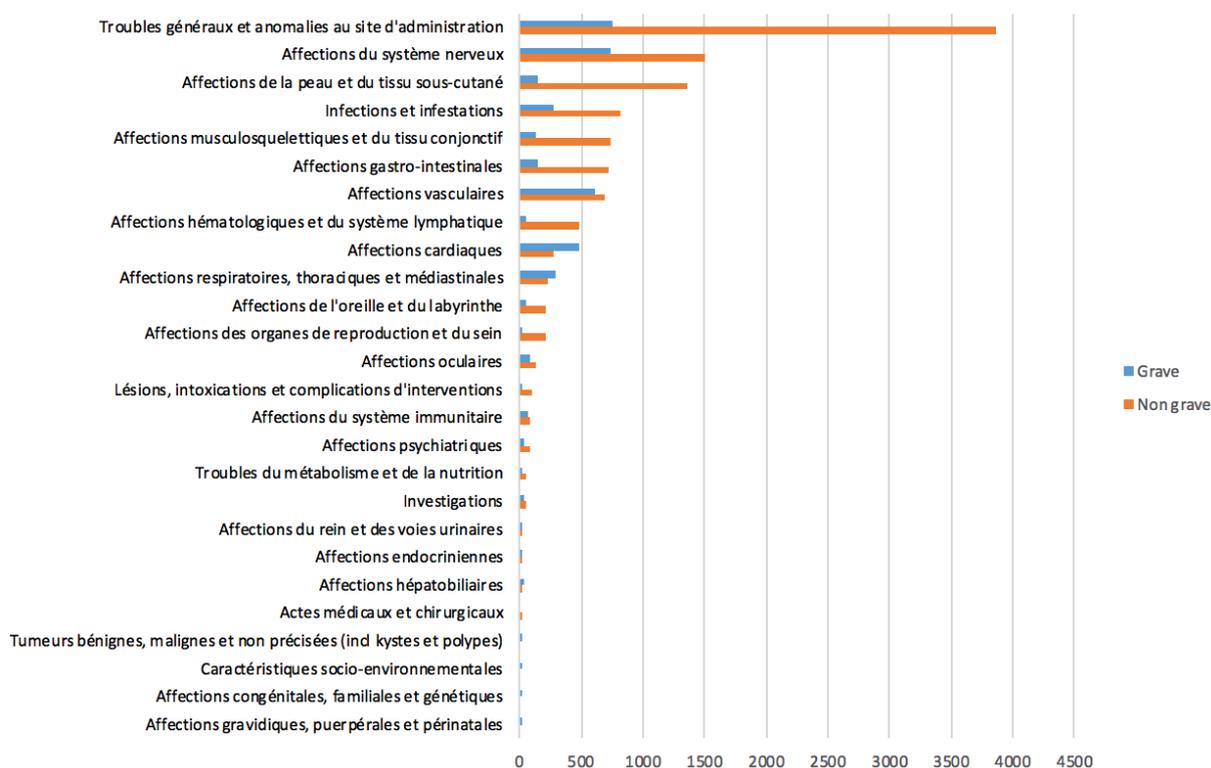


Figure 24 : Notifications du vaccin Comirnaty selon leur gravité et leur organe cible (n=15 743)

Nous avons comparé nos résultats avec ceux du rapport de l'ANSM du 30/09/2021, pour le vaccin Comirnaty uniquement. Le rapport de l'ANSM ne décrivait que les dix premières familles d'organe cible pour les EI graves (figure 25) et non graves (figure 27). Nous avons donc sélectionné uniquement les dix premières familles d'organes cibles pour les EI graves (figure 26) et non graves (figure 28).

3.2.10.1 Comparaison des EI graves

On observe une importante similarité entre les déclarations des MG de notre étude et celles de l'ensemble des usagers (ANSM) puisque les 9 premières familles d'organes cibles sont équivalentes. L'ordre de ces 9 premières familles d'organes cibles diffèrent légèrement. En 10^{ème} position, notre étude comptait les « affections oculaires » tandis que l'étude de l'ANSM elle comptait les « affections de l'oreille et du labyrinthe ».

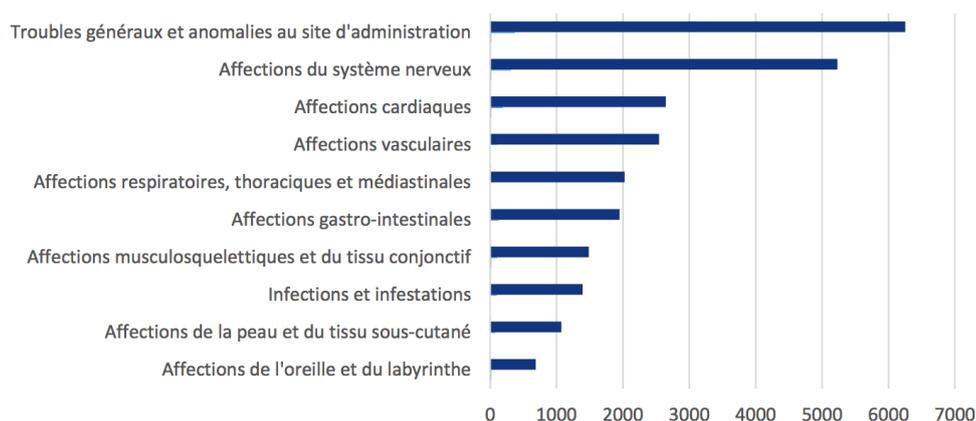


Figure 25 : Déclarations d'EI graves classées par organes cibles de l'ensemble des usagers au sujet de Comirnaty (ANSM)(54)

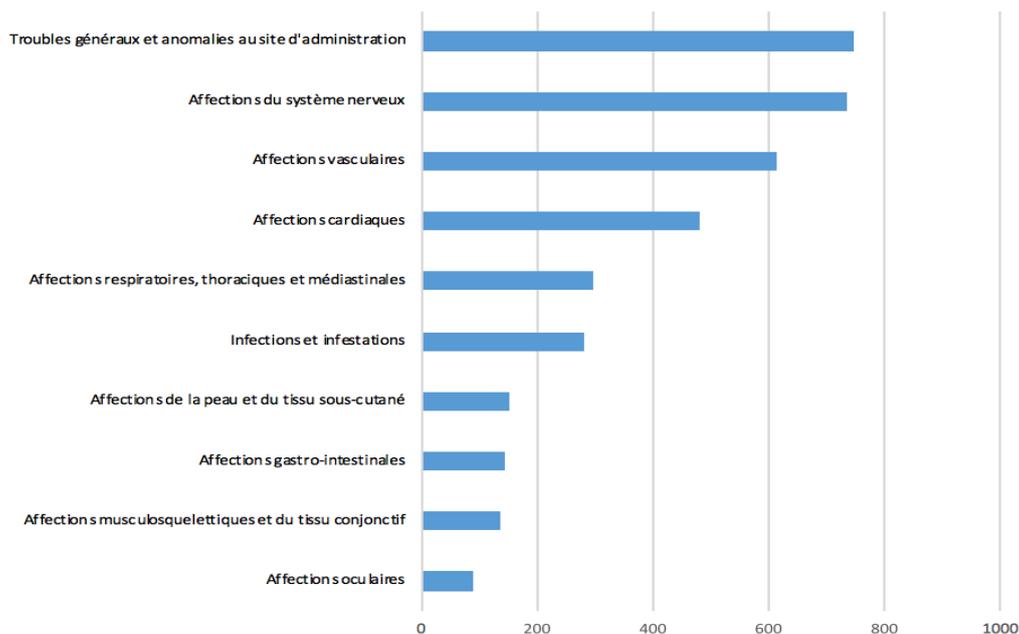


Figure 26 : Déclarations d’EI graves classées par organes cibles des MG concernant Comirnaty

3.2.10.2 Comparaison des EI non graves

La comparaison des EI non graves montre une grande similitude des déclarations des MG français et celles de l’ensemble des usagers (ANSM), parmi les 10 principales familles d’organes cibles déclarées on en retrouve 9 communes (la différence réside en la famille d’organes cibles « affections des organes de reproduction et du sein », en 6^{ème} position, dans le rapport de l’ANSM, tandis que nos résultats intègrent la famille des « affections cardiaques » en 9^{ème} position).

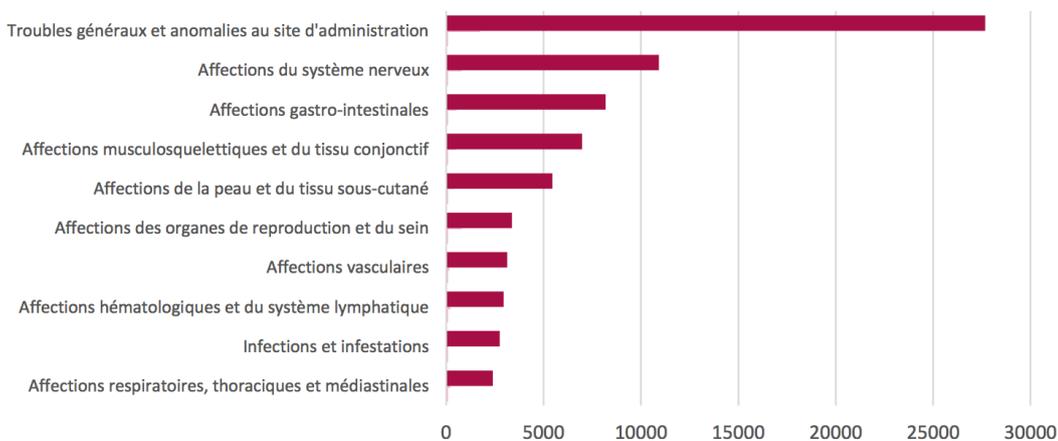


Figure 27 : Déclarations d’EI non graves classées par organes cibles de l’ensemble des usagers au sujet de Comirnaty (ANSM)(54)

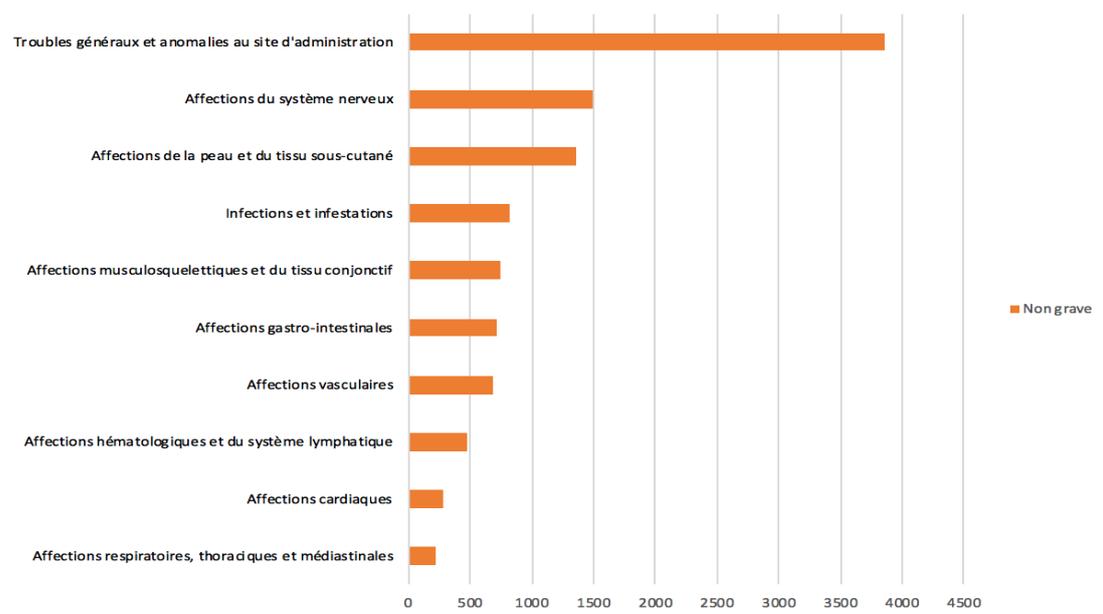


Figure 28 : Déclarations d’EI non graves classées par organes cibles des MG concernant Comirnaty

4.DISCUSSION

4.1 Discussion de la première étude : DDR des médecins généralistes d'Occitanie Est adressées au CRPV au sujet de la vaccination contre la COVID-19

4.1.1 Analyses des sollicitations

Dans la base de données totale (n=1648), le sujet de la COVID 19 comptait pour plus de la moitié des questions (55,7%). Comme attendu, ce sujet a donc été au centre des préoccupations des professionnels de santé et des usagers en ce début d'année 2021.

Les médecins généralistes semblent représenter un pourcentage assez faible des participants aux sollicitations au sujet de la COVID 19 avec 10,8%. Mais en regardant la part de leur participation au sein des professionnels de santé, on obtient le chiffre de 31%, quasiment un tiers des sollicitations. Ce chiffre peut s'expliquer par la présence majeure, sur le terrain de la vaccination, des médecins généralistes. Leur proximité avec le patient et donc le recueil de leurs questions et doléances a nettement pu participer à augmenter les chiffres (55).

En comparaison, en 2019 et en 2020, le nombre de DDR des MG au CRPV d'Occitanie Est, tous médicaments confondus, était respectivement de 54 et de 72 DDR. Avec 121 DDR en 7 mois, on peut donc noter une nette majoration des sollicitations adressées au CRPV, d'autant plus que notre étude ne concernait que les demandes en rapport avec les vaccins. Cette augmentation correspond à une multiplication des demandes de renseignements par 3,8 par rapport à 2019 et par 2,9 par rapport à 2020, uniquement pour les DDR vaccins.

4.1.2 Analyse de notre population

4.1.2.1 Répartition géographique

Nous avons cherché à comparer les taux de participation par département de notre population avec les taux de la répartition départementale des médecins généralistes en Occitanie Est.

Selon les chiffres les plus récents de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), en 2021 (53), la région Occitanie-Est comptait 4768 médecins

généralistes. Dans l'Hérault on comptait 2164 médecins généralistes (45,4%), dans le Gard 1109 (23,3%), dans les Pyrénées-Orientales 831 médecins généralistes (17,4%), dans l'Aude il y en avait 559 (11,7%) et en Lozère 105 (2,2%).

En comparant nos chiffres et les chiffres issus de la DREES 2021, nous pouvons faire plusieurs constats.

Il existe une faible proportion de médecins généralistes qui a sollicité le CRPV d'Occitanie-Est. Avec un total de 4768 médecins généralistes en activité en Occitanie Est, nos 73 médecins demandeurs représentent 1,5% de l'effectif total à avoir contacté le CRPV pour une demande de renseignements au sujet de la vaccination contre la COVID 19.

Ce taux de participation était le plus important dans le département de l'Hérault (1,9%), dans la moyenne pour le Gard (1,6%) et plus faibles dans les trois départements des Pyrénées-Orientales, de l'Aude et de la Lozère avec moins de 1% de demandeurs.

Pour expliquer la majoration de participation des médecins de l'Hérault, nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle la proximité avec le CHU de Montpellier, et peut-être la connaissance de ce service de pharmacovigilance, de son canal de communication et d'aide, est peut-être plus connu dans ce département. Cela pourrait expliquer la sollicitation accrue des MG de l'Hérault.

4.1.2.2 Exercice professionnel

Notre population de 73 médecins généralistes était composée de plus de deux tiers de médecins pratiquant en cabinet libéral (68,5%). 15,1 % déclaraient travailler en centre de vaccination, ce qui n'est pas strictement un exercice, puisque temporaire et associé à la crise de la COVID-19 (nous n'avons pas plus d'information sur la pratique de ces médecins).

Enfin les 16,4% restant étaient composés pour la première moitié de médecins travaillant en établissements hospitaliers divers et pour la seconde d'exercice en EHPAD.

La très grande majorité des médecins de notre étude exerçait donc en cabinet libéral, qu'ils soient seul ou en groupe, ils ont eu beaucoup plus recours au CRPV pour des renseignements ou de l'aide vis à vis de la vaccination contre la COVID 19.

Cela peut soulever l'hypothèse selon laquelle en établissement hospitalier les médecins généralistes ont peut-être plus souvent recours à d'autres sources de renseignements pour les aider à prescrire. Par exemple dans beaucoup de services, un pharmacien vérifie les prescriptions réalisées et peut en cas de sollicitation se mettre en contact avec le CRPV (et devenir ainsi le déclarant) puis renseigner les praticiens (56).

Le profil des médecins demandeurs est complexe à obtenir. Notre étude comptant un effectif réduit de médecins est difficilement interprétable, elle nécessiterait le concours de plusieurs centres de pharmacovigilance pour avoir un regard plus représentatif sur les caractéristiques de la population demandeuse.

Un autre facteur pouvant expliquer les activités de nos demandeurs est que la majorité des vaccinations a eu lieu en cabinet de médecine générale et en centre de vaccination plutôt qu'en établissements hospitaliers et en EHPAD et donc que ces médecins ont eu beaucoup plus à répondre aux questions et conseiller les patients quant à leur vaccination. Cette hypothèse est vérifiable grâce à la liste des centres de vaccination et des professionnels vaccinant sur le site du gouvernement, santé.fr, qui répertorie dans des proportions nettement plus importantes des centres de vaccinations, autre que des établissements de santé, (centres de vaccination en MSP, en caserne de pompiers, centres éphémères,...) et encore plus de professionnels de santé en cabinet libéral sur l'ensemble des départements d'Occitanie Est (57).

4.1.3 Analyse des demandes des médecins généralistes

4.1.3.1 Catégories des demandes

Ces 121 demandes, classées en 7 catégories différentes, montraient l'intérêt principal des médecins pour des demandes en rapport direct avec un patient, qui représentaient plus de 85 % des demandes, le reste étant des questions générales.

Ces résultats semblent assez proches d'une étude menée au CRPV de Toulouse concernant les DDR des MG, sur l'ensemble des médicaments, de 2020 (58), dont les DDR concernaient dans 74,9% des cas la catégorie en rapport avec un patient en particulier à l'inverse d'une question générale.

De plus 99 de ces demandes intégraient la catégorie des demandes de renseignements « avis clinique et pharmacologique » du CRPV (81,8%). Cette catégorie consiste en une aide à la prescription ou un avis sur un diagnostic de pathologie médicamenteuse. Donc la première nécessité des médecins généralistes lors de leurs sollicitations au CRPV était l'aide diagnostique ou thérapeutique au sujet de la vaccination.

Les questions concernant l'indication des vaccins (catégories « indication si antécédent ou traitement particulier » et « indication D2 si EI D1) regroupent 53,6% des questions et représentent ainsi la préoccupation principale des MG.

Ceci peut en partie être expliqué par le fait que pendant plusieurs mois certaines informations n'étaient pas encore connues et qu'il n'y avait pas de réelles recommandations précises à appliquer.

Par exemple une liste complémentaire plus précise des contre-indications formelles à la vaccination n'a été publiée que début août (décret N°2021-1059) soit 7 mois après le début de la campagne vaccinale. Avant ce décret, en se basant uniquement sur le résumé des caractéristiques produit du médicament, il était difficile pour les MG de prendre une décision en cas d'antécédents particuliers)(59),(60).

L'affaire concernant les risques graves de thromboses avec le vaccin VAXZEVRIA d'Astrazeneca (61) a elle aussi pu nettement participer aux interrogations des médecins généralistes, non seulement au sujet des patients qui venaient de se faire vacciner et qui exprimaient des craintes, mais aussi au sujet de leur future deuxième dose. Il s'est écoulé plus de 3 semaines entre l'arrêt de l'utilisation du VAXZEVRIA pour les moins de 55 ans le 15/03/2021 (36) et la recommandation pour la deuxième dose avec vaccin à ARNm pour les moins de 55 ans le 09/04/2021 (40).

Malgré des recommandations du PRAC de l'EMA pour l'ensemble des pays membres (62), ceux-ci peuvent prendre des décisions distinctes propres à chacun pouvant alimenter les interrogations des médecins prescripteurs. Exemple, après la reprise de la vaccination avec le vaccin VAXZEVRIA, l'EMA recommandait un maintien de l'indication vaccinale pour les plus de 18 ans avec le VAXZEVRIA en raison d'un rapport bénéfice/risque positif. Mais des indications d'âge différentes ont été actées dans les pays d'Europe. Par exemple en France et en Belgique, l'indication était réservée à un âge supérieur à 55ans, en Espagne au 60-69 ans, en Italie au plus de 60 ans (63).

Dans notre étude les questions sur la grossesse sont peu nombreuses puisqu'elles ne sont qu'au nombre de 2. Le calendrier vaccinal a tardé à les inclure dans les indications.

En effet les essais cliniques préliminaires, avant AMM, n'avaient pas étudié le vaccin sur cette population (64). Celle-ci a donc été éligible tardivement, fin mars pour les femmes enceintes à partir du 2eme trimestre et fin juillet pour les femmes enceinte dès le 1^{er} trimestre.

Cette introduction tardive dans la campagne pour cette population pourrait expliquer un faible taux vaccinal et donc une faible part d'interrogations à son sujet. De plus, depuis le début de la campagne un comité spécial de l'ANSM a été créé pour suivre de près de potentielles déclarations. Ceci a pu rassurer quant à sa vaccination (65).

On note une faible demande au sujet des erreurs médicamenteuses, au nombre de 2. On pourrait en déduire que la campagne vaccinale et les centres ont été bien préparés et que les opérateurs ont probablement dû être suffisamment bien formés en amont. En effet, l'HAS avait émis des recommandations très claires pour chaque préparation de vaccin, ainsi que leur injection (66) permettant une bonne gestion de la vaccination. Toutefois, il faut prendre en compte que les erreurs sont généralement moins facilement déclarées.

4.1.3.2 Analyses des demandes selon les vaccins

Nous avons cherché à savoir s'il existait une proportionnalité entre nos demandes recueillies par vaccin jusqu'en date du 30/07/2021 et les chiffres d'injection par vaccin en France en date du 29 juillet 2021 issus du rapport : « Suivi des cas indésirables des vaccins COVID-19 » entre le 23/07 et le 29/07 de l'ANSM (67) .

Selon l'ANSM en date du 29/07/2021, nous avons un total de 72 753 000 injections réalisées dont 57 232 000 de Comirnaty (78,6%), 7 679 000 de VAXZEVRIA (10,6%), 6 996 000 injections de SPIKEVAX réalisées (9,6%) et 845 000 de JANSSEN (1,2%).

En comparaison avec notre étude, l'ordre entre les vaccins est conservé, mais il est assez intéressant de noter que le vaccin VAXZEVRIA d'ASTRAZENECA présente des taux de demandes quasiment trois fois supérieurs au taux d'injections relevés sur la même période. Comme nous l'avons évoqué précédemment, ces demandes font forcément écho à l'arrêt du VAXZEVRIA en mars 2021 au regard de son risque grave mais rare de thrombose (61) qui peut à lui seul expliquer cette recrudescence des demandes. En pharmacovigilance, on parle d'effet ou biais de notoriété (68) quand on observe une augmentation des déclarations après médiatisation d'un EI.

Le vaccin JANSSEN possède une proportion encore plus faible probablement due au fait qu'il se réalisait en une seule injection mais aussi parce qu'il a été peu utilisé en France du fait de son arrivée tardive en plus d'une cible de population limitée.

4.1.3.3 Analyse des demandes dans le temps

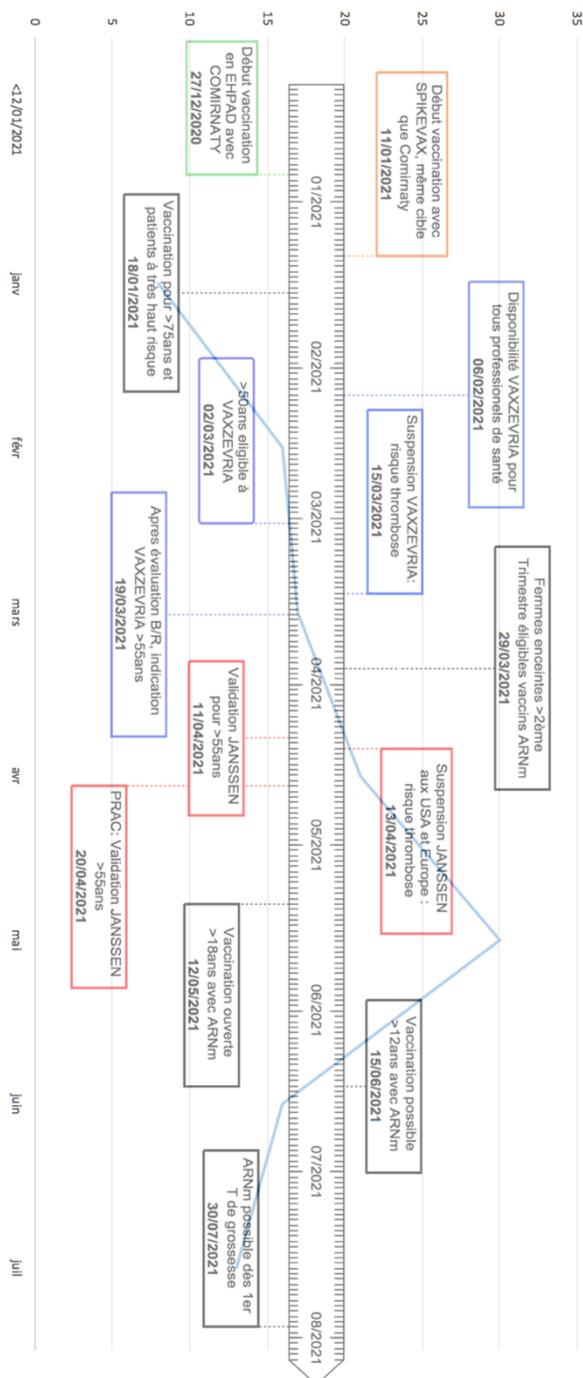


Figure 29 : Frise cumulant les dates importantes du calendrier vaccinal et la courbe chronologique des demandes de l'étude (avec n=121)

En superposant notre frise composée des dates majeures du calendrier vaccinal et notre courbe chronologique des demandes, nous pouvons observer que les demandes augmentent

progressivement jusqu'à atteindre un pic au mois de mai, puis que celles-ci diminuent peu à peu jusqu'à la fin de notre recueil à la fin du mois de juillet.

Plusieurs hypothèses s'offrent à nous pour expliquer cette évolution, du moins en partie.

Tout d'abord la multiplication des possibilités de vaccins comme le montre notre frise.

Au fil des mois, il y a eu de plus en plus de vaccins mis sur le marché. Les vaccins COMIRNATY et SPIKEVAX sont sur le marché en janvier 2021, le VAXZEVRIA arrive en février 2021 et le JANSSEN en avril 2021 (juste avant le pic en mai). Ceci peut avoir plusieurs conséquences, la diversité de produits peut multiplier les risques de nouveaux effets indésirables relevés, de nouvelles contre-indications, de nouvelles interrogations quant à l'imputabilité.

Les différents vaccins offrent aussi de plus grandes possibilités à des populations cibles différentes. Par exemple à son arrivée sur le marché, le vaccin JANSSEN complète les possibilités du vaccin ASTRAZENECA, en plus du fait qu'il n'est composé que d'une dose (même si comme nous l'avons vu précédemment, ce vaccin JANSSEN a été peu utilisé en France puisqu'il comptabilisait 1,2% des injections (67)).

Tous ces facteurs peuvent donc entraîner des interrogations des patients, des médecins prescripteurs et déboucher sur des demandes de renseignements au CRPV qui, au fil de l'arrivée des vaccins, se cumulent progressivement, expliquant la croissance des demandes jusqu'au mois de mai comme le montre notre courbe de la figure 29.

L'ouverture progressive de la vaccination, selon les différentes phases prévues par le gouvernement, a au fil du temps majoré le nombre de candidats aux différents vaccins. C'est ainsi qu'à l'ouverture de la vaccination seuls les résidents d'EHPAD étaient concernés, puis les plus de 75 ans mi-janvier 2021, les soignants début février, puis les plus de 50 ans début mars, viennent les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre fin mars, jusqu'à la plus importante ouverture, en terme de public cible, celle des plus de 18 ans en mai.

Le nombre de doses quotidiennes, hebdomadaires, mensuelles augmentaient donc en parallèle de l'ouverture croissante au public.

Toutes ces ouvertures progressives à la vaccination pourraient expliquer donc les demandes croissantes de notre étude jusqu'au mois de mai. En revanche cela n'explique pas les diminutions des demandes au mois de juin et plus encore en juillet. D'autant plus qu'en juin débutait une nouvelle phase avec la vaccination des plus de 12 ans, donc encore un nouveau public cible.

Même si cette nouvelle phase a connu des débuts controversés, notamment avec l'autorisation parentale, les chiffres nationaux au 30 juillet 2021 montre une adhésion plus que correcte avoisinant les 37% des 12-18 ans ayant reçu au moins une dose (69), (70).

Toutefois, comme nous l'avons vu, l'information sur les vaccins a progressé, les recommandations se sont précisées au cours du temps et certains MG susceptibles de solliciter les CRPV ont probablement appris à gérer des demandes sans une aide extérieure. Ceci peut en partie expliquer la baisse des DDR après le mois de mai.

4.1.4 Originalité de l'étude, limites et perspectives

4.1.4.1 Originalité du sujet

Au vu de la littérature existante, ce sujet est original. Il existe en effet peu de sujets de thèse et d'articles scientifiques en rapport avec la pharmacovigilance et les médecins généralistes.

Que ce soit en Occitanie ou sur le plan national, les études existantes traitaient des déclarations des effets indésirables des médecin généralistes en très grande majorité alors que nous abordons ici le sujet des demandes de renseignements des médecins généralistes aux des centres de pharmacovigilance. Cette mission des CRPV, de renseignement aux professionnels et usagers, est peu étudiée et connue.

Notre sujet traitant de surcroit de la vaccination contre la COVID-19, est certes plus que d'actualité, mais le rend encore un peu plus isolé et spécifique. En effet, il a été très compliqué de trouver de la littérature afin d'établir des comparaisons avec nos résultats. De ce fait nos comparaisons font plus état de recherche de corrélations pour corroborer nos résultats que de franches comparaisons à la littérature.

4.1.4.2 Limites de l'étude et perspectives

Notre étude a eu lieu sur une courte période s'étendant du premier janvier 2021 au 30 juillet 2021. Elle traite d'un sujet dont la période d'étude pourrait être plus étendue, la vaccination contre la COVID 19 n'étant pas terminée à ce jour. Du fait de notre calendrier nous ne pouvons pas attendre une fin hypothétique de la campagne vaccinale pour procéder à l'étude de ces résultats. Une étude complémentaire pourrait avoir lieu dans ce cadre afin d'étudier les résultats des demandes sur l'ensemble de la période vaccinale.

Notre population étudiée était restreinte aux médecins généralistes d'Occitanie Est. La proportion de médecins généralistes ayant participé à la constitution de notre base de données, et donc aux sollicitations du CRPV, ne représente que 1,5% de la population des médecins généralistes d'Occitanie Est. Même si les pourcentages de participation par département dans notre étude correspondaient globalement à la répartition départementale des médecins de la région Occitanie-Est, il semble difficile de dire que notre population est représentative de la population des médecins d'Occitanie Est.

La faible sollicitation des médecins généralistes d'Occitanie Est n'est pas expliquée par ce travail et pourrait faire l'objet d'un futur travail.

Enfin cette étude est monocentrique donc composée de sollicitations recueillies sur un seul CRPV. Une prochaine étude pourrait rassembler les données de plusieurs centres afin de grossir la population ou établir des comparaisons entre centres.

4.2 Discussion de la deuxième étude : Déclarations d'EI des MG français au sujet de la vaccination contre la COVID-19

4.2.1 Place de la notification des médecins généralistes au sein des usagers

Les déclarations des médecins généralistes français de notre base de données, en date du 22/09/2021 (28 115 déclarations) en comparaison des chiffres nationaux de tous les usagers issus du rapport de l'ANSM (54) en date du 30/09/2021 (96 217 déclarations), montrent une participation des médecins généralistes de 29,2% dans les déclarations au sujet des vaccins contre la COVID-19.

Ce chiffre de 29,2 % fait état d'une participation record des MG quant aux déclarations. En effet les rapports d'activité de l'ANSM de 2017, 2018 et 2019 (71)(72)(7) décrivent une participation des médecins généralistes située entre 5 et 6%, c'est une augmentation de 5 fois de l'activité de déclarations des médecins généralistes français.

Nous nous sommes penchés sur les déclarations des MG de notre région, l'Occitanie-Est. On dénombrait 2003 déclarations des MG d'Occitanie-Est dans notre étude, entre le 01/01/2021 et le 30/09/2021. En comparaison, dans le recueil de données de Thibault Charles Donatien, basé

sur des données de la BNPV de 2010 à 2019, le nombre de notifications d’EI des MG d’Occitanie-Est, tous médicaments confondus, était de 494 déclarations d’EI sur le cumul de ces 10 années, soit une moyenne de 49,4 déclarations par an, avec un maximum en 2018 de 106 notifications (Ces effectifs sont rapportés dans le tableau 4).

Avec nos 2003 notifications sur 9 mois, nous pouvons noter une nette majoration des déclarations des MG, d’autant plus que notre étude ne concerne que les demandes en rapport avec les vaccins. Cette augmentation correspond à une multiplication des déclarations d’EI par 53 par rapport à la moyenne de déclarations sur ces 10 dernières années, par 41 par rapport à 2019, et par 25 pour l’année maximale de 2018, uniquement pour les déclarations vaccins.

Département	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Aude	4	4	1	4	3	7	7	6	14	6	56
Gard	1	5	2	3	2	14	17	18	22	12	96
Hérault	8	8	11	23	28	29	34	35	53	35	264
Lozère	2	1	1	0	2	1	2	0	2	0	11
Pyrénées-Orientales	2	3	2	3	2	8	9	12	15	11	67
Occitanie Est	17	21	17	33	37	59	69	71	106	64	494

Tableau 4 : Déclarations d’EI des MG d’Occitanie-Est par département et pour la région entre 2010 et 2019, issue de la BNPV (source : thèse de Thibault Charles Donatien)

Il faut cependant nuancer ces chiffres, l’ANSM décrit des chiffres sur l’ensemble des déclarations, tous médicaments confondus, tandis que notre étude n’analyse que les chiffres des déclarations au sujet de la vaccination contre la COVID-19. On sait que les médecins généralistes ont été énormément sollicités durant la pandémie de COVID-19 surtout concernant la vaccination, ce qui peut entraîner un biais quant à l’analyse de ces chiffres.

4.2.2 Déclarations selon la gravité et le caractère attendu ou inattendu de l’EI

4.2.2.1 Déclarations selon la gravité

Notre étude montre, pour les MG français, une grande majorité de déclarations d’EI non graves de 75% et 25% de déclarations d’EI graves. Ces chiffres sont similaires aux chiffres de déclarations d’EI graves (25%) et non graves (75%) constatés dans le rapport de l’ANSM sur l’ensemble des

usagers en date du 30/09/2021 (54). En conséquence les MG français déclarent selon le même ratio que l'ensemble des usagers français les EI graves et non graves pour les vaccins contre la Covid-19.

Cependant ces chiffres semblent en contradiction avec les chiffres de déclarations d'EI portant sur l'ensemble des médicaments et par l'ensemble des usagers. En analysant les chiffres du rapport de l'ANSM 2019 rapportés dans le tableau 5, qui répertorie tous les effectifs des déclarations d'EI de 2015 à 2019 et précisant la part d'EI graves, nous avons pu calculer le pourcentage d'EI graves déclarés par années. Pour l'année 2015, la part d'EI graves est de 64,6%, pour l'année 2016 de 63,9%, pour l'année 2017 de 52%, pour l'année 2018 de 48,3% et pour 2019 de 57,9%.

Donc mis à part l'année 2018, le pourcentage de déclarations d'EI graves est toujours majoritaire. La moyenne sur ces 5 années (2015-2019) est de 56,3% d'EI graves.

Dans l'étude de Beziz, entre 2002 et 2014, portant sur la déclaration des effets indésirables en France, on retrouve pour l'ensemble des usagers un pourcentages de déclarations d'EI graves de 56,4% (73), ce qui vient confirmer la moyenne des déclarations d'EI entre 2015 et 2019.

Ce taux moyen présente une nette différence avec les résultats de notre étude, présentant 25% de déclarations d'EI graves, mais ne concernant que les vaccins contre la COVID-19. Il est fort possible que ces chiffres soit dus à plusieurs effets, notamment l'effet Weber, qui s'exprime généralement par une surnotification des EI lors des premiers mois voire année de commercialisation d'un nouveau médicament, ces notifications portant en majorité sur des effets non graves. L'effet de notoriété, cité plus haut, a aussi contribué à l'augmentation des notifications dues à la médiatisation des risques des vaccins. Aussi, il faut noter que les effets non graves de réactogénicité (douleur au point d'injection, fatigue, myalgies, syndrome grippal, ...) sont très fréquents avec les nouveaux vaccins, davantage qu'avec les vaccins usuels et ont favorisé la déclaration des patients eux-mêmes au système de pharmacovigilance qui a parallèlement fait l'objet de plus d'attention dans les médias qu'habituellement (74) (75).

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV ⁽¹⁾	47 089	55 761	82 077 ⁽²⁾	71 130	59 177
• dont cas d'effets indésirables graves	30 412	35 622	42 715	34 387	34 237
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	2 331	3 061	31 798	20 192	7 802
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques ⁽³⁾	-	-	-	59 371	51 807
• dont cas d'effets indésirables graves	15 411	17 109	23 433	18 436	17 192

Tableau 5 : Déclarations d'EI en France de l'année 2015 à 2019 (rapport ANSM 2019) (7)

Mais ces résultats concernent l'ensemble des usagers français, nous avons cherché à comparer les résultats de notre étude (EI grave de 25%) avec des articles étudiant une population uniquement constituée de médecins généralistes français.

Sur le plan national, l'étude de HUMBERT de 2019 (76) montre un pourcentage de notifications d'EI graves de 31,1% pour les médecins généralistes français sur le recueil des déclarations de l'année 2015. A un niveau régional, l'étude de LACROIX de 2012 (77), se déroulant au CRPV de Saint-Etienne, décrit un taux de déclarations d'EI graves de 22%. L'étude de Humbert de 2018 (78), se déroulant de 2014 à 2016, en région de Normandie Occidentale relève un taux de 27% de notifications d'EI graves. L'étude de DURRIEU de 2016 (79), ayant lieu au CRPV de Toulouse de 2010 à 2013, montre un taux de notifications d'EI grave de 37,2%. Dans la thèse de Thibault Charles Donatien portant sur les déclarations d'EI des MG d'Occitanie-Est, les déclarations d'EI graves de 2010 à 2019 étaient de 28% en moyenne.

Ces résultats, de 31,1% sur le plan national et de 22%, 27% 37,2% et 28% en région, uniquement centrés sur les déclarations des MG, sont beaucoup plus proches du taux de 25% d'EI graves retrouvés dans notre étude que lors de l'analyse des données tous usagers confondus.

Ces résultats de déclarations d'EI graves plus faibles que pour les notifications de l'ensemble des usagers pourraient s'expliquer par le fait que ces cas graves sont le plus souvent déclarés à l'hôpital (80) (78).

4.2.2.2 Déclarations selon le caractère attendu ou inattendu de l'EI

Sur un total de 15 260 notifications, comportant cette information, nous obtenons plus de deux tiers de notifications inattendues, 10 449 notifications (68%), et un peu moins d'un tiers de notifications attendues soit 4 811 notifications (32%).

La littérature est assez pauvre sur ce point, mais dans l'étude de BULCOURT de 2014 réalisée avec le CRPV de Lille, sur un recueil de 1 mois, portant sur l'étude de déclarations d'EI de MG, le taux de déclarations inattendues était de 6%, ce qui est très éloigné de nos chiffres.

Dans sa base de données en collaboration avec le CRPV de Montpellier, s'étalant entre 2010 et 2019, Thibault CHARLES DONATIEN retrouve lui pour les déclarations des MG de la région Occitanie-Est un taux de notifications d'EI inattendues de 32%. Ces résultats diffèrent nettement des nôtres.

Cela pourrait être expliqué par le fait que les vaccins de notre étude étaient des nouveaux médicaments et donc présentant peu de recul concernant les effets indésirables à fortiori ceux qui sont rares et peu observés dans les essais cliniques, donc inattendus.

4.2.2.3 Déclarations selon les deux critères : gravité et caractère attendu/inattendu (n=15 260)

Nous obtenons 22,4% d'EI graves, 68,5% d'EI inattendues, 18,6% d'EI graves et inattendus et 72,3% d'EI graves ou inattendus. Ces deux derniers chiffres montrent que la déclaration par les MG était pertinente car ces notifications graves et/ou inattendues participent à générer les signaux de pharmacovigilance et à envisager la prise de mesure réglementaire (81)(82)(ex. thromboses atypiques, myocardites, péricardites, PIMS, ...). Ces résultats montrent bien l'importance du rôle du MG dans la détection des signaux de pharmacovigilance.

En comparaison dans l'étude de Thibault Charles Donatien, le caractère grave ou inattendu des EI déclarés entre 2010 et 2019 par les MG d'Occitanie-Est étaient en moyenne de 50%. On a donc une augmentation de près de 50% de ce type de déclarations dans notre étude, montrant le rôle accru des MG dans la surveillance des vaccins.

4.2.3 Déclarations selon le vaccin contre la COVID-19 concerné

La grande majorité de nos 28 115 déclarations concernait le vaccin Comirnaty avec 56,2% des notifications soit plus de la moitié, puis avec presque un tiers des notifications le VAXZEVRIA à 29%, ces deux premiers vaccins rassemblaient à eux deux plus de 85% des notifications. Le Spikevax comptait tout de même 14% des notifications. Dans une proportion minime le vaccin Janssen représentait 0,7% de cet effectif total. Nous avons comparé les déclarations des MG français avec l'ensemble des notifications en date du 30/09/2021 (54), ainsi les proportions entre les déclarations par vaccin réalisées par les MG et celles de l'ensemble des usagers étaient

conservées. Les déclarations des MG ne sont donc pas différentes selon le type de vaccin par rapport aux autres déclarants.

En revanche, on note que, globalement, en comparant aux injections réalisées par vaccin en date du 30/09/2021 (issus du rapport de l'ANSM (54)), le vaccin Vaxzevria est source de 3 fois plus de déclarations par rapport à son utilisation.

Il est fort probable qu'un biais de notoriété additionnel intervienne pour ce vaccin Vaxzevria pour lequel un arrêt de l'utilisation avait été mis en place en mars 2021 (36), dans les suites de découverte de cas de thromboses avec thrombopénie. Engendrant dans les suites une surveillance encore plus importante des patients et des médecins lors de son retour sur le marché.

4.2.4 Répartition des déclarations dans le temps

On observe que les déclarations, débutant en janvier, augmentent progressivement jusqu'à atteindre un pic en juin 2021, puis amorcent une décroissance jusqu'à la fin de notre recueil en septembre 2021.

Cette tendance se vérifie sur les résultats des déclarations de l'ensemble des usagers dans le rapport de l'ANSM du 30 septembre 2021 (54).

Nous avons cherché à comparer cette courbe de déclarations avec celles des déclarations réalisées en 2017 (71), 2018 (72) et 2019 (7) par l'ensemble des usagers, pour l'ensemble des médicaments, pour voir s'il existait une tendance reproductible de déclarations sur l'année. Les courbes de répartition des déclarations des années 2017, 2018 et 2019 sont visibles respectivement sur les figures 30, 31 et 32.

Les répartitions temporelles des notifications pour ces trois années sont toutes les trois différentes et sont aussi différentes de notre courbe (figure 17).

On peut conclure à l'absence de reproductibilité entre les différentes années.

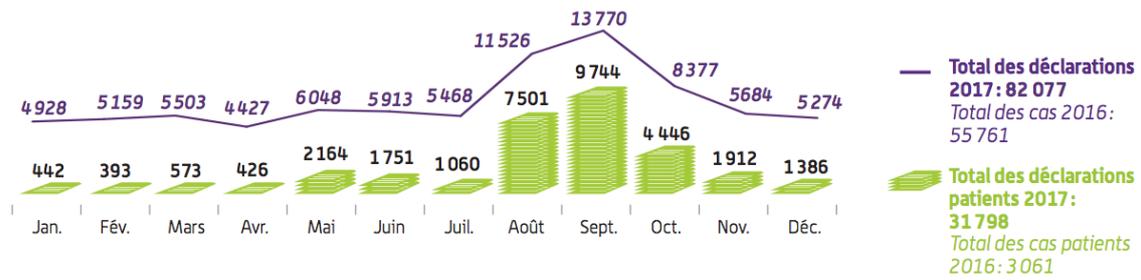


Figure 30 : Répartition des déclarations tous usagers sur l'année 2017 (source ANSM)

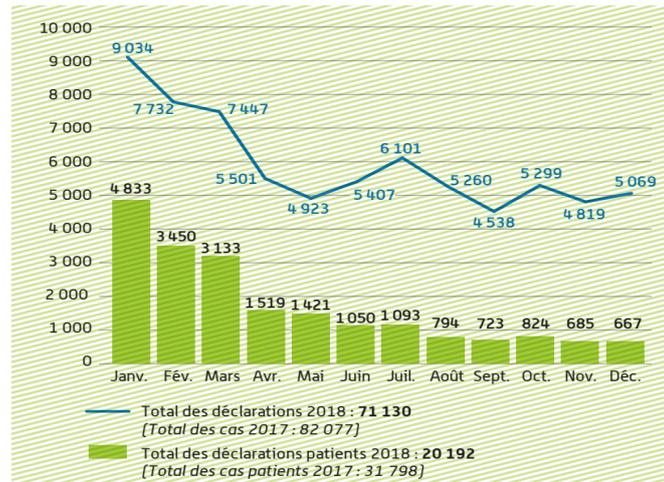


Figure 31 : Répartition des déclarations tous usagers sur l'année 2018 (source ANSM)

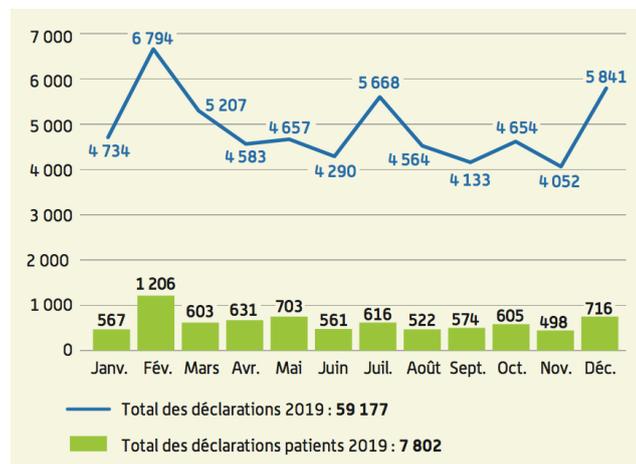


Figure 32 : Répartition des déclarations tous usagers sur l'année 2019 (source ANSM)

Pour notre courbe temporelle de notifications, nous pouvons en partie expliquer cette tendance croissante jusqu'en juin devant l'augmentation conjointe sur l'année des injections de vaccins qui se retrouve dans les points de situation de surveillance des vaccins de l'ANSM (83), montrant

un pic du nombre de vaccination atteint début juin, maintenu jusque fin juillet puis diminuant progressivement sur le reste de l'année.

La figure 33 présente les dates importantes de la campagne vaccinale (Figure 7) et l'évolution du taux de notification hebdomadaire par les MG.

Comme le montre cette figure, la disponibilité cumulative des différents types de vaccins semblent entraîner une majoration des déclarations au cours du temps avec une diminution progressive à partir du mois de juin. Cette diminution à partir du mois de juin pourrait traduire une réduction de l'effet Weber avec le temps (74),(75).

La baisse des notifications début avril pourrait être due à l'évolution vers une nouvelle version de la BNPV qui a perturbé temporairement la saisie des cas, associée à la période des vacances de Pâques.

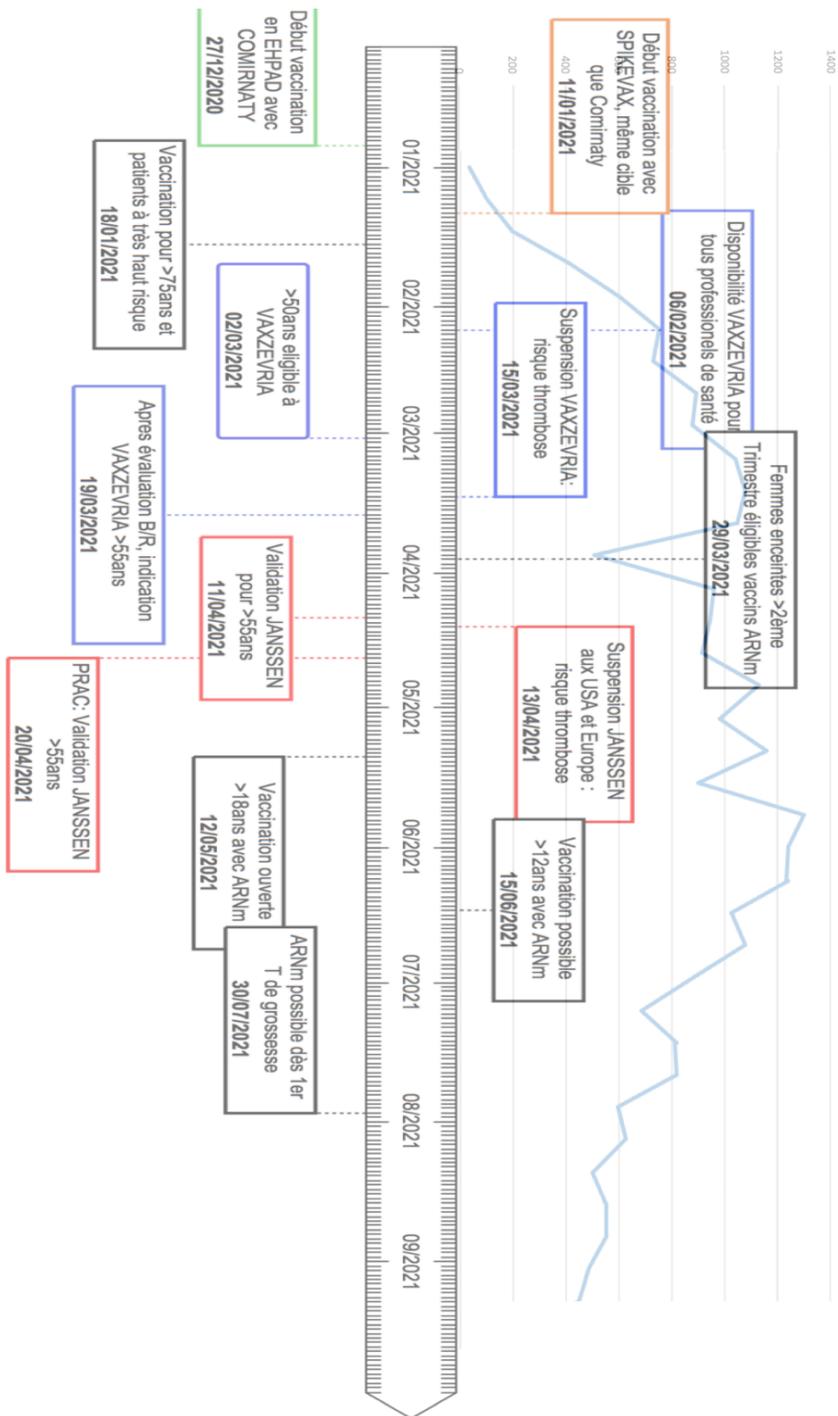


Figure 33 : Répartition temporelle des déclarations des MG associée à la frise des dates importantes de la campagne vaccinale.

4.2.5 Analyse des déclarations en fonction de la dose vaccinale

Sur les 27 020 notifications renseignées, une très grande majorité concernaient la première dose de vaccin 19 131 concerne la première dose (71%) tandis que 7 889 concerne la deuxième dose (29%).

On peut conclure que la première dose était dans la grande majorité des cas moins bien tolérée et donc beaucoup plus source d'effets indésirables que la deuxième dose.

Cette information se vérifie en individualisant chacun des 4 vaccins de notre étude, dans des proportions moins importantes pour Comirnaty qui présente un ratio d'EI en 1^{ère} dose de 60%, et pour le Spikevax qui lui présente une majorité d'EI sur la première dose de 67,3%, alors que le Vaxzevria présente des notifications pour la première dose au-delà de 70% du total des notifications.

Cette observation va à l'encontre d'une étude de la FDA montrant, fin 2020 en étude préliminaire, une majorité d'effets secondaires après la 2nd dose pour le Vaccin de Moderna (84). De même pour le vaccin Comirnaty, une étude préliminaire de 2020 de la FDA (85) montrait des EI plus nombreux pour la 2nd dose contrairement à nos résultats obtenus, une autre étude italienne de 2021 (86) portant sur 2030 patients (personnels de santé d'un hôpital) trouve elle aussi une majorité d'effets secondaires pour la seconde dose de Comirnaty.

Concernant le Vaxzevria selon des études préliminaires réalisées au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud (87), les EI sont moins fréquents lors de la 2nd dose, ce qui corrobore les résultats de notre étude. Il faut toutefois nuancer ces résultats car, en raison des divers biais de déclaration sélective cités plus haut, la fréquence de survenue des EI n'est pas forcément en rapport avec la fréquence des notifications.

4.2.6 Analyse de la classification des EI selon l'organe cible

4.2.6.1 Classification par organe cible de l'ensemble des EI

Le groupe d'organe cible le plus représenté « troubles généraux et anomalies au site d'administration » inclut par exemple les symptômes comme la fièvre (860 déclarations), l'asthénie et la fatigue (770 notifications), la douleur au site d'injection, l'érythème au site de vaccination, l'œdème au site de vaccination, l'inflammation au site de vaccination... (l'ensemble des notifications faisant référence à un symptôme au point d'injection ou d'administration ou de

vaccination regroupe 2030 déclarations), le syndrome grippal (3750 notifications), pour former un total de 7410 notifications.

Le deuxième groupe d'organe cible, les « affections du système nerveux », englobe dans ses symptômes (LLT) les céphalées qui représentent à elles seules 950 notifications.

Dans la littérature, les symptômes de ces deux familles d'organes sont les plus fréquemment rapportés pour chacun des 4 vaccins contre la COVID-19, que ce soit pour Comirnaty (86), pour Comirnaty et Spikevax (88), pour Vaxzevria (89), il est donc normal que ceux-ci se retrouvent parmi les premières classes d'organes déclarés par les MG.

4.2.6.2 Classification par organe cible des EI graves

En considérant uniquement les notifications d'EI graves de notre étude et en les comparant aux déclarations d'EI graves du rapport de l'ANSM (54), on observe une importante similarité puisque les 9 premières familles d'organes cibles sont équivalentes. L'ordre de ces 9 premières familles d'organes cibles diffère légèrement. En 10^{ème} position, notre étude comptait les « affections oculaires » tandis que l'étude de l'ANSM comptait « les affections de l'oreille et du labyrinthe ». Au vu de ces résultats nous pouvons conclure que les déclarations de symptômes graves des MG français sont très proches de celles de l'ensemble des usagers français en termes d'organes cibles déclarés.

4.2.6.3 Classification par organe cible des EI non graves

Le groupe d'organe cible le plus représenté « troubles généraux et anomalies au site d'administration » était composé de 87% de déclarations non graves et comme expliqué précédemment regroupait les symptômes tels que la fièvre, l'asthénie, la fatigue ou tous symptômes en rapport avec le point d'injection ou d'administration du vaccin, pour un total de 7910 notifications. Le deuxième groupe des EI non graves concernait les « affections du système nerveux ».

Nous pouvons comparer ces données avec celles des déclarations de tous les usagers confondus de l'ANSM du rapport du 30/09/2021 (54).

Cette comparaison montre une grande similarité concernant les déclarations des MG français et celles de l'ensemble des usagers, parmi les 10 principales familles d'organes cibles déclarés on en retrouve 9 communes (la différence réside pour la famille d'organes cibles « Affections des organes de reproduction et du sein », en 6^{ème} position, dans le rapport de l'ANSM, tandis que nos résultats intègrent la famille des « affections cardiaques » en 9^{ème} position).

On peut donc conclure que les MG français et l'ensemble des usagers français déclarent des EI appartenant aux mêmes familles d'organes cibles dans des proportions assez similaires.

4.2.7 Analyse de la répartition géographique des déclarations par MG en France

On observe une moyenne de déclaration par MG accrue dans les régions situées à l'ouest de la France ainsi qu'une moyenne de déclaration nettement inférieure dans les régions d'outre-mer.

Cependant, en date du 30/09/2021, les régions françaises présentaient des disparités concernant le pourcentage de vaccination de leur population, les régions d'outre-mer notamment sont très en retard en comparaison de celles de l'hexagone (90). Les chiffres de la vaccination par région sont représentés dans le tableau 6.

	Population vaccinée	Population Région	Vaccinés/région
Bretagne	2686899	3340379	80,44%
Pays de la Loire	2975850	3801797	78,27%
Normandie	2620864	3303500	79,34%
Ile de Frande	8808211	12278210	71,74%
Hauts de France	4346504	5962662	72,90%
Centre Val de Loire	1896909	2559073	74,12%
Grand Est	4022118	5511747	72,97%
Nouvelle Aquitaine	4742744	5999982	79,05%
Occitanie	4361860	5924858	73,62%
Auvergne Rhône Al	5915144	8032377	73,64%
PACA	3652720	5055651	72,25%
Corse	240030	344679	69,64%
Bourgogne Franche	2067938	2783040	74,31%
Guadeloupe	113576	376879	30,14%
Martinique	112205	358749	31,28%
Guyane	69369	290691	23,86%
La Réunion	469830	859959	54,63%
Mayotte	96725	279471	34,61%

Tableau 6 : Population vaccinée par départements français en date du 30/09/2021

A partir de ces chiffres nous avons créé une carte de cette couverture vaccinale (figure 34).

On peut donc observer une nette différence de la vaccination dans les régions d'outre-mer qui sont à moins de 35% de leur population vaccinée, mis à part la Réunion qui est à un peu plus de 50%.

On peut établir ici un lien entre la faible déclaration d'EI par MG de notre étude et la faible vaccination de la population.

Concernant le reste des régions françaises, il semblerait que les régions situées à l'ouest de la France, mieux vaccinées, déclareraient aussi plus par MG.

Les régions des Hauts de France, de l'île de France et Provence Alpes côte d'Azur restent, avec la Corse, les dernières de France hexagonale quant au pourcentage de vaccinés ainsi que pour les déclarations par MG.

Les autres régions de France se placent entre les régions précédemment citées aussi bien pour le pourcentage de vaccinés par région que pour le nombre moyen de notifications par MG.

La figure 34 illustre les taux de vaccination par région françaises au 30/09/2021.

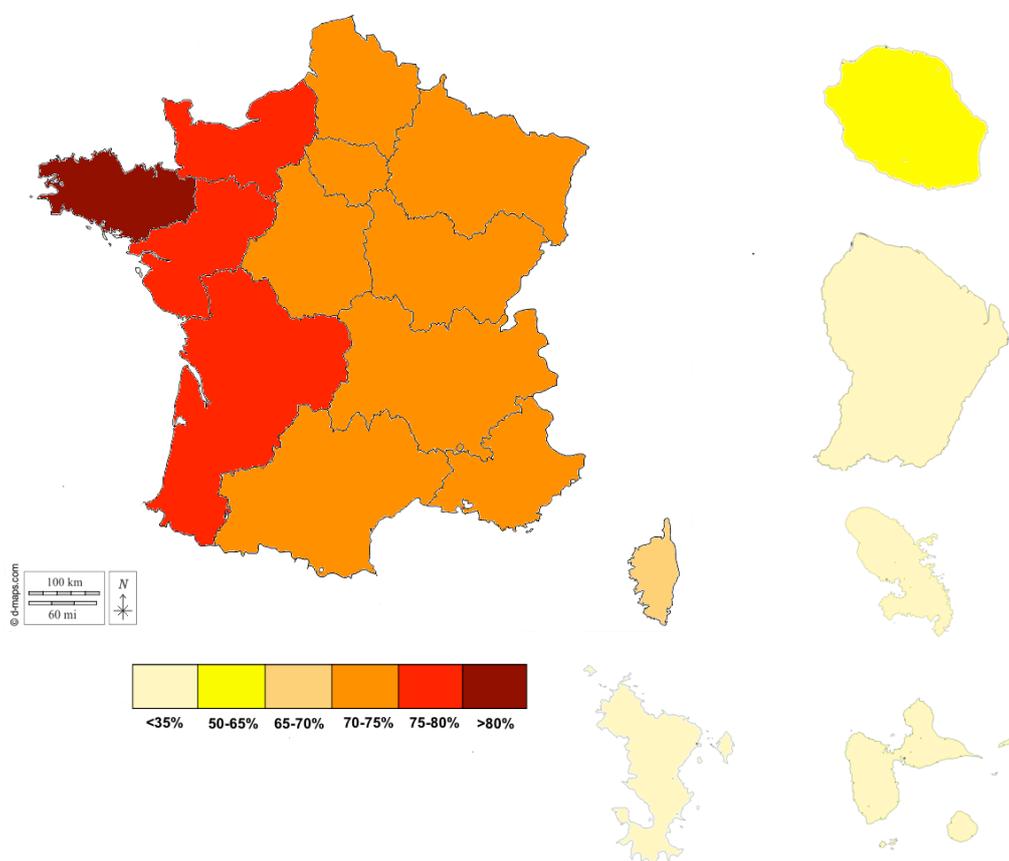


Figure 34 : Pourcentages de population vaccinée par région

4.2.8 Intérêts et limites de cette deuxième étude

4.2.8.1 Intérêt et force de l'étude

Notre étude portait sur un grand nombre de données puisqu'elle incluait toutes les déclarations d'EI des MG français enregistrées dans la BNPV, ce qui représentaient 28 115 notifications.

Elle portait sur l'ensemble du territoire national français y compris les 5 DOM. Cette étude est originale, en effet il n'existe pas d'autres études portant sur ce sujet précis des déclarations des médecins généralistes au sujet de la vaccination contre la COVID 19 à notre connaissance.

4.2.8.2 limites de l'étude

Cette étude du fait de son originalité et de son sujet d'actualité ne comportait pas beaucoup d'articles de comparaison, en effet la plupart des études portant sur des déclarations d'EI, s'intéressent souvent à l'ensemble des usagers et à l'ensemble des médicaments ou aux médecins généralistes et à l'ensemble des médicaments.

La durée de l'étude, du fait de la limite de temps impartie, ne couvre pas l'ensemble de la campagne vaccinale, qui n'est toujours pas terminée lors de la rédaction de ce rapport. Dès lors, une étude ultérieure pourrait être réalisée pour compléter nos données et nos résultats.

5. CONCLUSION

Dans notre première étude nous avons pu observer que la participation de l'ensemble des médecins généralistes aux demandes de renseignements était faible en comparaison de l'effectif total des médecins généralistes en Occitanie Est (1,5%).

Parmi les demandes de renseignements formulées au CRPV d'Occitanie Est, celles en rapport avec la COVID-19 étaient majoritaires (55%), actant du besoin des médecins généralistes d'information et d'avis à ce sujet.

La grande majorité des demandes concernait une aide à la décision thérapeutique (notamment l'indication des vaccins) ou une aide à la gestion d'une pathologie médicamenteuse (plus de 80% des demandes).

Les évènements de la campagne vaccinale, tels que les discussions autour du risque thrombotique du vaccin VAXZEVRIA en Mars 2021, semblent avoir joué un rôle dans l'afflux des demandes de renseignements, mais ne sont pas les seuls facteurs.

La campagne vaccinale intégrant une part croissante de la population, la surmédiatisation des vaccins, la multiplicité des vaccins et le manque d'information et de recommandations officielles ont aussi eu leur rôle dans la majoration des demandes de renseignements.

Cette mission de renseignements des CRPV, bien qu'utile, semble trop méconnue et trop peu étudiée au vu des chiffres de notre étude et de la littérature. Il serait intéressant de promouvoir cette mission et de poursuivre des études à ce sujet.

Dans notre second travail, l'étude des déclarations d'EI des MG français au sujet de la vaccination contre la COVID-19 a montré une forte augmentation de la participation des MG dans le système de pharmacovigilance. Ceux-ci étaient à l'origine de presque un tiers des notifications sur l'ensemble des usagers, alors que lors des précédentes études et années de déclarations, ils ne composaient que 6% des déclarations (tous médicaments confondus).

Ces déclarations d'EI avaient les mêmes caractéristiques que celles de l'ensemble des usagers selon les sources de l'ANSM, elles étaient majoritairement non graves (dans trois quarts des cas) et concernaient en premiers lieux les familles des « troubles généraux et anomalies au site d'administration » et des « affections du système nerveux ».

L'important taux de déclarations inattendues, plus de deux tiers, montre aussi le manque d'information sur les EI des vaccins lors de leur mise sur le marché et démontre l'importance de la PV pour la surveillance des médicaments après l'AMM de ces derniers.

Comme pour les DDR, les principaux vaccins déclarés sont le Comirnaty de Pfizer et le Vaxzevria d'Astra Zeneca, représentant à eux deux 85% des notifications. Les déclarations par vaccin semblaient globalement proportionnelles aux taux d'injections réalisés par vaccin sauf pour le Vaxzevria qui enregistrait 3 fois plus de déclarations par rapport à son pourcentage d'injections réalisées. Un probable biais de notoriété, suite à son arrêt puis sa remise sur le marché en mars 2021, pourrait expliquer ces chiffres. La grande majorité des déclarations concerne la première dose, ce qui contraste avec la littérature décrivant plus d'EI lors de la seconde dose.

En conclusion, face à cette pandémie, les MG ont cinq fois plus déclaré qu'à leur pratique habituelle. Ceci peut être expliqué par leur place prépondérante dans la vaccination ainsi que leur proximité avec les patients. Leurs déclarations, même si principalement non graves, sont en grandes parties inattendues, montrant leur rôle important au sein du système de pharmacovigilance pour la surveillance des vaccins contre la COVID-19.

BIBLIOGRAPHIE :

1. 9789242508253-fre.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf?ua=1>
2. 20200914-bppv-fevrier-2018.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20200914-bppv-fevrier-2018.pdf>
3. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La pharmacovigilance [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
4. pharmacovigilanceVERSION-11.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/pharmacovigilanceVERSION-11.pdf>
5. Montastruc et al. - 2012 - Pharmacovigilance actualités et perspectives.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/pharmacovigilanceVERSION-11.pdf>
6. Nos missions - Organiser les vigilances - ANSM [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>
7. rapport2019-4.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/19/rapport2019-4.pdf>
8. Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) - ANSM [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>
9. Montpellier CHU de. Nous contacter [Internet]. CHU de Montpellier : Site Internet. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/nous-contacter>
10. Montpellier CHU de. Présentation [Internet]. CHU de Montpellier : Site Internet. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/presentation>
11. Nos missions - Encadrer l'accès précoce aux produits de santé - ANSM [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-laces-precoce-aux-produits-de-sante#title>
12. Actualité - Vaccins COVID-19 : l'ANSM met en place un comité d'experts hebdomadaire sur les effets thrombotiques - ANSM [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/vaccins-covid-19-lansm-met-en-place-un-comite-dexperts-hebdomadaire-sur-les-effets-thrombotiques>
13. european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-

approach-medicines_fr.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf

14. UMC | The story of UMC and the WHO programme [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>

15. TBS2018_Pharmacovigilance_Defis.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2018_Pharmacovigilance_Defis.pdf?ua=1

16. Michael. Que faut-il déclarer ? [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-npdc.fr/que-declarer/>

17. Formulaire de déclaration professionnel de santé – Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/formulaire-de-declaration/formulaire-de-declaration-professionnel-de-sante/>

18. 2imputabilitefr.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf

19. Lepelley M. Méthode(s) d'imputabilité d'un effet Indésirable à un médicament. :17.

20. Chronologie de la pandémie de Covid-19 en France. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chronologie_de_la_pand%C3%A9mie_de_Covid-19_en_France&oldid=186187025

21. Deluzarche C. Un an de coronavirus : les grandes dates de la pandémie de Covid-19 [Internet]. Futura. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-an-coronavirus-grandes-dates-pandemie-covid-19-84897/>

22. Covid-19 : chronologie de la pandémie en Europe [Internet]. TOUTELEUPE.EU. 2021 [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.touteleurope.eu/societe/covid-19-chronologie-de-la-pandemie-en-europe/>

23. LIBERATION, AFP. Covid-19: la France est officiellement entrée dans la quatrième vague [Internet]. Libération. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/societe/sante/covid-19-la-france-est-officiellement-entree-dans-la-quatrieme-vague-20210720_X7RBX3RB5BGMDK265HYOBEXLFI/

24. Tableau de bord COVID-19 [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>

25. vaccins-covid-19-questions-et-reponses-spilf.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/covid-19/vaccins-covid-19-questions-et-reponses-spilf.pdf>
26. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 – Démarche médicale pour la vaccination contre la COVID-19 – Actualisation. J Pédiatrie Puériculture [Internet]. août 2021 [cité 9 sept 2021];34(4):165-74. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987798321000736>
27. dgs-urgent_no68_vaccination_covid-19.pdf [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no68_vaccination_covid-19.pdf
28. dgs_urgent_no2021_01_centres_vaccination.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_no2021_01_centres_vaccination.pdf
29. A D, A D. Le Gouvernement ouvre la vaccination aux Françaises et Français de plus de 18 ans souffrant d'une ou de plusieurs comorbidités [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/le-gouvernement-ouvre-la-vaccination-aux-francais-plus-de-18-ans-comorbidites>
30. liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf
31. dgs_urgent_04_vaccination_patients_a_risque.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_04_vaccination_patients_a_risque.pdf
32. dgs_urgent_18_surveillance_des_vaccins_covid-19.pdf [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_18_surveillance_des_vaccins_covid-19.pdf
33. dgs-urgent_15_approvisionnement_az.pdf [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_15_approvisionnement_az.pdf
34. dgs-urgent_2021-23_elargissement_cible_astrazeneca.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2021-23_elargissement_cible_astrazeneca.pdf
35. dgs-urgent_2021-24_vaccination_antecent_infection.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2021-24_vaccination_antecent_infection.pdf
36. dgs-urgent_31_suspension_temporaire_du_vaccin_covid19_az_.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_31_suspension_temporaire_du_vaccin_covid19_az_.pdf
37. dgs_urgent_36_pharmacovigilance_vaccin_az.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021].

- Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_36_pharmacovigilance_vaccin_az.pdf
38. dgs-urgent_34_reprise_az_et_avis_has.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_34_reprise_az_et_avis_has.pdf
39. dgs_urgent_39_rappel_cibles_vaccinales-2.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_39_rappel_cibles_vaccinales-2.pdf
40. dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf
41. dgs_urgent_44_campagne_az.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_44_campagne_az.pdf
42. Vaccination contre le Covid-19 : quel calendrier ? [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14557>
43. dgs_urgent_49_vaccination_personnes_comorbides.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_49_vaccination_personnes_comorbides.pdf
44. dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf
45. dgs_urgent_2021_59_vaccination_des_adolescents-2.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_2021_59_vaccination_des_adolescents-2.pdf
46. dgs-urgent_61_precisions_campagne_vaccinale.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_61_precisions_campagne_vaccinale.pdf
47. dgs_urgent_68_pfizer_en_ville.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_68_pfizer_en_ville.pdf
48. dgs_urgent_73_complements_sur_la_strategie_vaccinale.pdf [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_73_complements_sur_la_strategie_vaccinale.pdf
49. dgs_urgent_83_-_moderna_adolescents.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_83_-_moderna_adolescents.pdf
50. dgs_urgent_90_rappel_vaccinal.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_90_rappel_vaccinal.pdf

51. Vigilize [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://vigilyze.who-umc.org/>
52. Thurin N. Mise en place des bases d'un système de pharmacovigilance dans un pays à ressources limitées: exemple de la République Dominicaine. :144.
53. Démographie des professionnels de santé - DREES [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
54. 20211007-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-vf.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/08/20211007-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-vf.pdf>
55. Covid-19 : les généralistes confrontés aux interrogations des patients sur les vaccins. Le Monde.fr [Internet]. 10 déc 2020 [cité 26 sept 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/12/10/vaccins-anti-covid-les-generalistes-en-premiere-ligne-face-aux-interrogations-des-patients_6062838_3244.html
56. Guédat M-G, Gouraud A, Ramiah T, Demazière J, Delanoy B, Vial T, et al. Pharmacie clinique et pharmacovigilance à l'hôpital : bilan et perspectives après 9 ans d'expérience. *Thérapie* [Internet]. 1 mai 2012 [cité 27 sept 2021];67(3):243-50. Disponible sur: <https://www.journal-therapie.org/articles/therapie/abs/2012/03/th122036/th122036.html>
57. Santé.fr | Centres, établissements et pharmacies vaccinant contre la Covid-19 [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/cf/centres-vaccination-covid.html>
58. Jacquot J, Rousseau V, de Canecaude C, Montastruc J-L, Durrieu G. Interest of a general practitioner pharmacovigilance network to provide drug information: A comparative study in France. *Thérapie*. déc 2020;75(6):617-22.
59. Décret n° 2021-1059 du 7 août 2021 modifiant le décret n° 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire. 2021-1059 août 7, 2021.
60. Le point sur les contre-indications à la vaccination contre la covid 19 [Internet]. Le point sur les contre-indications à la vaccination contre la covid 19. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/news/17892-le-point-sur-les-contre-indications-a-la-vaccination-contre-la-covid-19>
61. Gras-Champel V, Liabeuf S, Baud M, Albucher J-F, Benkebil M, Boulay C, et al. Atypical thrombosis associated with VaxZevria® (AstraZeneca) vaccine: Data from the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. *Thérapie* [Internet]. 2021 [cité 15 sept 2021];76(4):369-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165560/>
62. PINHO AC. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
63. CARTE. AstraZeneca : en Europe, à chaque pays sa politique... et ses conséquences -

L'Express [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/carte-astrazeneca-en-europe-a-chaque-pays-sa-politique-et-ses-consequences_2148430.html

64. Whitehead CL, Walker SP. Consider pregnancy in COVID-19 therapeutic drug and vaccine trials. *The Lancet* [Internet]. 23 mai 2020 [cité 27 sept 2021];395(10237):e92. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31029-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31029-1/fulltext)

65. 20210924-5-rapport-grossesse-vaccins-covid-ansm-vfa.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210924-5-rapport-grossesse-vaccins-covid-ansm-vfa.pdf>

66. DICOM_Ester.D, DICOM_Ester.D. Portfolios de fiches techniques pour les professionnels de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/je-suis-un-professionnel-de-sante-du-medico-social-et-du-social/article/guide-de-la-vaccination-pour-les-vaccinateurs-et-pharmaciens>

67. 20210803-vaccins-covid-19-fiche-de-synhte-se-vf.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/08/06/20210803-vaccins-covid-19-fiche-de-synhte-se-vf.pdf>

68. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf.* 2007;30(10):891-8.

69. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=17&f2=17&i=vacsi_a.n_cum_complet&i2=vacsi_a.couv_dose1&s=2021-07-29&s2=2021-07-29&t=a01&t2=a01&view=map2

70. VaccinTracker Covid19 : nombre de français vaccinés [Internet]. CovidTracker. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>

71. 184000668.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/184000668.pdf>

72. RA_2018.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: https://ansm.dialogues.fr/pdf/RA_2018.pdf

73. Masson E. Spontaneous adverse drug reaction reporting in France: A retrospective analysis of reports made to the French medicines agency from 2002 to 2014 [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1053220/article/spontaneous-adverse-drug-reaction-reporting-in-fra>

74. Weber JCP. Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, éditeurs. *Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs: Part One Clinical and Epidemiological Aspects* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1987 [cité 7 nov 2021]. p. 27-35. (Inflammation and Drug Therapy Series).

Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-010-9772-7_2

75. Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB, Tatonetti NP, Overstreet BM. Erratum to: The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. *Drug Saf [Internet]*. 2014 [cité 7 nov 2021];37(5):381. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643557/>

76. Humbert X, Jacquot J, Alexandre J, Sassier M, Robin N, Pageot C, et al. Informativité des déclarations de pharmacovigilance en médecine générale en France. *Sante Publique (Bucur) [Internet]*. 17 déc 2019 [cité 27 oct 2021];Vol. 31(4):561-6. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2019-4-page-561.htm>

77. La revue francophone de médecine générale [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.exercer.fr/sommaire/23#revueArticleModal>

78. Humbert X, Chrétien B, Sassier M, Coquerel A, Alexandre J, Fedrizzi S. Évaluation d'un nouvel outil en pharmacovigilance : la déclaration simplifiée en ligne pour les médecins généralistes. *Sante Publique (Bucur) [Internet]*. 7 août 2018 [cité 28 oct 2021];Vol. 30(2):225-32. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2018-2-page-225.htm>

79. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *undefined [Internet]*. 2016 [cité 28 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Completeness-of-Spontaneous-Adverse-Drug-Reaction-a-Durrieu-Jacquot/6fa546418c075a15290a888bf15efeeb6fb88f76>

80. Masson E. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1122942/article/apport-de-la-visite-d-assistants-de-recherche-clin>

81. VACCINS À ARNM CONTRE LA COVID-19 COMIRNATY ET SPIKEVAX : RISQUE DE MYOCARDITE ET DE PÉRICARDITE. :2.

82. 20210402-vaccins-covid-19-fiche-de-synhtese-v3-19-03-2021-25-03-2021-2.pdf [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/20210402-vaccins-covid-19-fiche-de-synhtese-v3-19-03-2021-25-03-2021-2.pdf>

83. Résultats de votre recherche - ANSM [Internet]. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/resultats-de-recherche?global_search%5Btext%5D=point%20de%20situation%20sur%20la%20surveillance&global_search%5BsafetyNewsSearch%5D=1

84. Commissioner O of the. Moderna COVID-19 Vaccine. FDA [Internet]. 28 oct 2021 [cité 29 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>

85. Covid P-B. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. :53.
86. Ossato A, Tessari R, Trabucchi C, Zuppini T, Realdon N, Marchesini F. Comparison of medium-term adverse reactions induced by the first and second dose of mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) vaccine: a post-marketing Italian study conducted between 1 January and 28 February 2021. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. juill 2021 [cité 29 oct 2021];ejhpharm-2021-002933. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8318724/>
87. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevia-covid-19-vaccine-astrazeneca>
88. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. :7.
89. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S, Morscheck M, Tashiro L, Cirkel A, et al. Headache Attributed to Vaccination Against COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) with the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pain Ther* [Internet]. 27 juill 2021 [cité 31 oct 2021];1-22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8314854/>
90. A D, A D. Le tableau de bord de la vaccination [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>
91. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit (Formulaire 10011*07) [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R14404>
92. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne* [Internet]. juin 2020 [cité 4 sept 2021];41(6):375-89. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250743/>
93. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;135.
94. Peterlongo DF. Qu'est ce que MedDRA et comment est-il utilisé ? :53.
95. intguide_17_0_french_0.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_17_0_french_0.pdf

ANNEXES :

Annexe 1 : CERFA 10011*07 (ANSM), permettant la déclaration d'un effet indésirable (91).



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input style="width: 20px;" type="text"/></p> <p>Sexe F M</p> <p>Poids Taille</p> <p><input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/></p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age <input style="width: 20px;" type="text"/></p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p>par le nouveau-né directement via l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input style="width: 20px;" type="text"/> Trimestre(s)</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p>par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	--	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

	Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1						
2						
3						
4						
5						
6						

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** _____ préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input style="width: 20px;" type="text"/></p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 20px;" type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p>Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p>Incapacité ou invalidité permanente</p> <p>Mise en jeu du pronostic vital</p> <p>Décès</p> <p>Anomalie ou malformation congénitale</p> <p>Autre situation médicale grave</p> <p>Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p>Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles</p> <p>en cours</p> <p>Sujet non encore rétabli</p> <p>Décès</p> <p>dû à l'effet</p> <p>auquel l'effet a pu contribuer</p> <p>sans rapport avec l'effet</p> <p>Inconnue</p>
---	---	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 2 : Caractéristiques du SARS-CoV-2

La COVID-19 (COrona Virus Disease-19) est la pathologie due au virus SARS-CoV-2 (Syndrome respiratoire aiguë sévère due au Coronavirus 2). Le SARS-CoV-2 fait parti de la famille des Coronaviridae. C'est un virus à ARN enveloppé, possédant donc à sa surface une enveloppe ou membrane qui protège son génome viral.

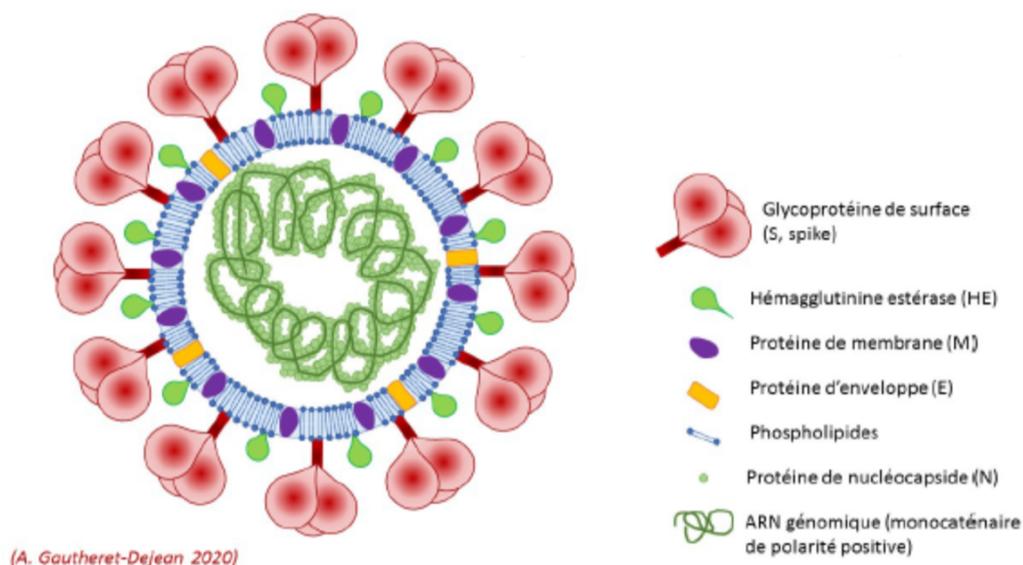
Cette enveloppe est constituée de plusieurs éléments :

- Des protéines de membrane (M)
- Des protéines d'enveloppe (E)

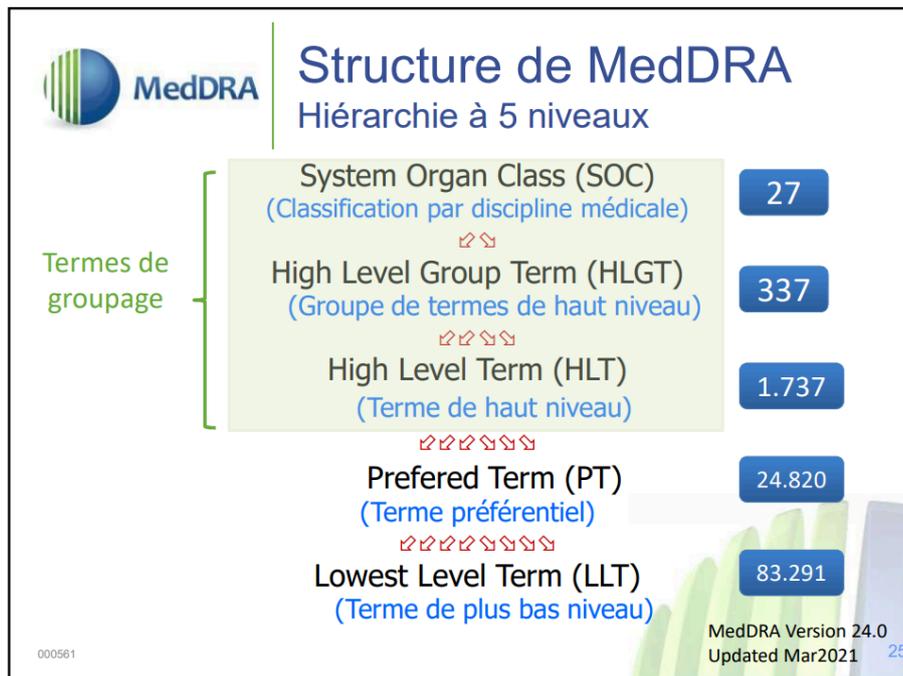
Sur cette enveloppe se dispose un autre type de glycoprotéine de surface formant des spicules appelées protéines Spike (S), elles lui permettent de se fixer sur certaines protéines des cellules cibles (les enzymes ACE-2, retrouvées notamment au sein des cellules du système respiratoire), puis de les intégrer pour les contaminer, développer son génome viral et se multiplier.

Enfin à l'intérieur de cette enveloppe se situe le génome viral sous forme d'ARN viral sur lequel est fixé un autre type de protéines : les capsides (N). Elles forment avec l'ARN Viral un ensemble appelé nucléocapside (92).

Le virus du SARS-CoV-2 est représenté sur la figure suivante (93).



Annexe 3 : Structure du dictionnaire pour les activités réglementées : MedDRA (94)



Annexe 4 : Liste des SOC issue du système de classification MedDRA (95)

- SOC Infections et infestations
- SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)
- SOC Affections hématologiques et du système lymphatique
- SOC Affections du système immunitaire
- SOC Affections endocriniennes
- SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition
- SOC Affections psychiatriques
- SOC Affections du système nerveux
- SOC Affections oculaires
- SOC Affections de l'oreille et du labyrinthe
- SOC Affections cardiaques
- SOC Affections vasculaires
- SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
- SOC Affections gastro-intestinales
- SOC Affections hépatobiliaires
- SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- SOC Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
- SOC Affections du rein et des voies urinaires
- SOC Affections gravidiques, puerpérales et périnatales
- SOC Affections des organes de reproduction et du sein
- SOC Affections congénitales, familiales et génétiques
- SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- SOC Investigations
- SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions
- SOC Actes médicaux et chirurgicaux
- SOC Caractéristiques socio-environnementales
- SOC Problèmes de produit

Tableau 3-2. Liste des SOC de la terminologie MedDRA -- Ordre reconnu par la communauté internationale

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME :

Introduction : Devant l'ampleur de l'actuelle pandémie, la vaccination est à ce jour le seul rempart identifié. Après leur AMM, la pharmacovigilance permet la surveillance des vaccins tout au long de leur vie. Les médecins généralistes (MG), quotidiennement au contact du patient, sont depuis le début de la pandémie énormément sollicités quant aux questions sur la vaccination. La pharmacovigilance a pour mission la gestion des déclarations d'effets indésirables (EI) mais aussi l'information sur le bon usage des médicaments. Notre objectif était de quantifier et analyser les notifications d'EI ainsi que les demandes de renseignements des MG adressés au système de pharmacovigilance au sujet des vaccins contre la COVID-19.

Méthodes : Notre travail se composait de deux études observationnelles, descriptives, analytiques et rétrospectives. La première étudiait les demandes des MG formulées au centre régional de pharmacovigilance d'Occitanie-Est du 1er janvier au 30 juillet 2021 au sujet de la vaccination contre la COVID-19. La seconde portait sur les notifications d'EI par les MG concernant les vaccins contre la COVID-19 sur la France entière entre le 1^{er} janvier et le 30 septembre 2021.

Résultats : Nous avons analysé 121 demandes au sujet de ces vaccins issues de MG d'Occitanie-Est. Notre population comptait 73 médecins soit 1,5% des généralistes de la région, la majorité issue de l'Hérault et du Gard représentant plus de 80% de notre effectif. Plus de 50% des demandes correspondaient à un avis sur l'indication des vaccins. Les vaccins COMIRNATY et VAXZEVRIA étaient les plus concernés (90% des demandes). Par rapport aux années antérieures les demandes des MG ont été multipliées par 3. Concernant les déclarations d'EI, les MG français représentaient 30% de ces déclarations (n=28115). 72,3% de leurs notifications correspondaient à des effets graves ou inattendus parmi lesquels 18,6% étaient graves et inattendus. En Occitanie-Est les déclarations étaient multipliées par 25 par rapport aux années antérieures. La majorité des notifications portaient sur les vaccins Comirnaty et Vaxzevria (85%). Les principales familles d'organes déclarées étaient « les troubles généraux et anomalies au site d'administration » et les « affections du système nerveux ».

Conclusions : La place centrale du MG dans la campagne vaccinale peut expliquer l'important recours des MG au système de pharmacovigilance et leur grande participation à la surveillance des vaccins par une notification pertinente.

MOTS CLEFS : Pharmacovigilance, médecine générale, vaccination, COVID-19, déclarations d'effets indésirables, demandes de renseignements