

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Lisa PETIT

Le Mardi 29 septembre 2020

**L'extension de l'obligation vaccinale a-t-elle modifié
le nombre de notifications d'effets indésirables en pharmacovigilance ?**

Etude des données du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse

Co-directeurs de thèse :
Dr DURRIEU Geneviève et Dr BIREBENT Jordan

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE
Monsieur le Professeur Jean Christophe POUTRAIN
Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT
Madame le Docteur Geneviève DURRIEU
Madame le Docteur Sandrine MARQUIS

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude

Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. RISMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUG Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET Philippe
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHE Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biochimie et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUGUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Généraliste
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Réprod.
M. PAUL Carl	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUDA Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUGHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabella	Biochimie
Mme GENOUX Annelisa	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anns	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurère	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEGBOUE Yannick	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Rhumatologie
M. DESPAS Fabien	Médecine Légale
M. EDOUARD Thomas	Pharmacologie
Mme ESQUIROL Yolande	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Médecine du travail
Mme FLOCH Pauline	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Bactériologie-Virologie
Mme GALLINI Adeline	Nutrition
M. GASQ David	Epidémiologie
M. GATIMEL Nicolas	Physiologie
Mme GRARE Marion	Médecine de la reproduction
M. GUIBERT Nicolas	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Nutrition
Mme INGUENEAU Cécile	Médecine et santé au travail
M. LEPAGE Benoit	Biochimie
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biostatistiques et Informatique médicale
M. MOULIS Guillaume	Biochimie
Mme NASR Nathalie	Médecine interne
Mme QUELVEN Isabelle	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
M. RONGIERES Michel	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme VALLET Marion	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. VERGEZ François	Physiologie
M. YRONDI Antoine	Hématologie
	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

Remerciements au Jury

Au président du Jury :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE, Professeur des Universités de Médecine Générale, Médecin Généraliste.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir aiguillée vers mes directeurs de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Aux membres du Jury :

Monsieur le Professeur Jean Christophe POUTRAIN, Professeur Associé de Médecine Générale, Médecin Généraliste.

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Le semestre passé à tes côtés a été riche en chamboulements... mais que d'apprentissages en sont ressortis ! Merci d'avoir partagé avec moi ton expérience scientifique et humaine. A noter que j'aurai passé mon mémoire avant ma thèse, si les événements me le permettent. Victoire !

À mes directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT, Maître de Conférence Attaché de Médecine Générale, Médecin Généraliste.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Vos avis m'ont permis de modeler peu à peu ce travail. J'ai apprécié votre réactivité et vos remarques constructives. Merci à vous.

Madame le Docteur Geneviève DURRIEU, Praticienne Hospitalière en Pharmacovigilance

Je vous remercie de votre aide dans la rédaction et de vos conseils. Votre méticulosité, votre disponibilité et votre écoute ont été décisifs pour la réalisation de ce travail.

Madame le Docteur Sandrine MARQUIS, Médecin généraliste.

Sandrine, je te remercie d'être présente ce jour. Je me souviens de la première fois où tu m'as demandé si j'avais un sujet de thèse. J'ai eu comme la sensation de tomber de plusieurs étages tellement cette étape me paraissait lointaine. Et puis, finalement, chemin faisant... m'y voilà. Les 6 mois passés en stage chez toi étaient d'une intensité telle que j'ai l'impression qu'ils ont duré 10 ans. L'épanouissement que j'éprouve aujourd'hui en exerçant la médecine générale a son point de départ chez toi, à Labastide Saint Pierre. Merci.

Remerciements personnels

Merci à toi, Julien, pour tes nombreux conseils et ta sympathie. Un de tes conseils me revient en tête, celui d'enregistrer régulièrement les données de recueil... Sans toi, j'aurais certainement perdu toutes les données que nous avons scrupuleusement recueillies !

Merci à toi, Vanessa, pour ta réactivité, tes compétences en statistiques et ta gentillesse.

Merci à Leila qui m'a permis de travailler avec des données de qualité.

Merci plus largement à toute l'équipe de pharmacovigilance de m'avoir laissé l'accès à leurs locaux !

Merci à toi, Jacques PUJOL, pour tes précieux conseils et ta générosité. Me former à tes côtés a été un immense plaisir.

Merci à tous les autres médecins (Dr SIRE, Dr REMY, Dr BOIDIN, Dr PORTE, Dr GRAINDORGE, Dr JEUDY et Dr PEYRAUD) avec lesquels j'ai effectué un bout de chemin !

Merci à toi, Manon B., pour ton œil acéré face aux fotes d'autographe. Ton aide a été précieuse.

Merci à toi, Anne. Je ne te ferai pas l'affront d'énumérer la multitude de surnoms qui me viennent en tête. Quel bonheur de vivre (enfin) à tes côtés. Que d'événements positifs et de projets s'annoncent dans notre avenir. Petit Cathou d'Amour, je ne sais pas où sera notre « lopin de terre » mais j'y serai avec toi.

Merci à vous, Papa et Maman.

Maman, le travail manuel, la créativité sont autant de tes qualités que tu as su me transmettre, nous transmettre. A la faculté combien d'idées de déguisement, combien de coutures, combien de créations, combien de projets farfelus me sont venus en tête. Je ne pense pas que tu y sois étrangère. Merci.

Papa, les temps de l'internat ont profondément modifié notre relation. Nous avons encore beaucoup à découvrir l'un de l'autre. Je suis reconnaissante du point d'honneur que tu mets de trouver une dynamique familiale positive. Mon regard, mon oreille sans toi, sans vous, ne se seraient peut-être jamais tournés vers la musique. Un fil rouge que je garde précieusement. Merci.

Merci à toi, Manon. J'aime évoluer et m'enrichir avec toi, auprès de toi, outre la distance. Nous avons appris à nous parler, appris à partager autre chose que le quotidien, appris à apprendre. Autant de facettes qui renforcent nos liens fraternels.

Merci à toi, Paul. Te voir grandir, murir et t'épanouir m'émeut. Nos querelles se sont transformées en discussions, nos « bagarres » en complicité.

Merci à vous, Manou et Peter. Les temps de l'internat ont été l'occasion de poser mes valises pour quelques mois chez vous. Je suis très heureuse d'avoir pu mieux vous connaître en habitant au « Château ». Merci pour cette porte que vous laissez toujours grande ouverte, et pour la chaleur du feu qui rend des moments heureux.

Merci à toi Pao, et à toi Jean-Louis. Merci pour tous ces moments de réconfort passés chez vous depuis mon enfance et durant l'internat.

Merci à vous, les membres du Popo's Band, pour votre présence pendant ces années toulousaines. Merci de m'avoir permis d'avoir un toit à Toulouse les jours de cours et de venir passer un moment en simplicité.

Merci aux absents qui ont rempli une partie de ma vie. Merci à toi Valou, je ne manquerai jamais de penser à toi en entendant ton pote Aubert. Merci à toi Grand-Maman, tu as ancré en moi de multiples souvenirs enfantins.

Merci à vous, les P'tits Culs, la fanfare montée à la fac de Limoges, mon équipe de jeu préférée. Bientôt 7 ans déjà, mais de belles choses, peut-être sommes-nous à l'orée de changements profonds. Mais le bilan que je fais de ces années de rire, de musique, de galère, parfois même d'engueulades, reste une de mes plus belles aventures.

Merci à toi Nicole, et à toi François, vous qui êtes ma famille, notre famille limougeaude. Les souvenirs à la Campagne, les ballades au parc, les parties de jeux de société, la bouillote au fond du lit, l'allumage du poêle... merci pour ces moments privilégiés qui ont bercé mon enfance.

Merci à toi Hélo, et à toi Lou. Notre enfance, le quartier Jean Macé, ... et quelques traditionnels gouters qui persistent.

Merci à vous la ribambelle de l'externat.

Merci à toi Lucette, de nos impitoyables nuits blanches pain perdu pour rendre notre mémoire aux visites matinales des halles centrales, les souvenirs restent ... Puis vive l' « Anatomie » !

Merci à toi, Cha, déjà pour ta parfaite maîtrise de la langue anglaise et des corrections que tu as apporté à mon résumé ! Puis merci pour les « meilleurs idées du siècle ». Merci de partager cette amitié avec moi, même si tu vas bientôt devenir Rochelaise ^^

Merci à toi, Chlo-chlo, pour tes expériences (culinaires) toujours plus détonantes.

Merci à toi Agathe, et à toi Hélène pour tous les souvenirs festifs.

Merci à toi Thibaut d'avoir constitué la fine équipe limougeaude en exil ! Merci à toi Claire pour ton énergie positive sans cesse renouvelée ! Vivre et partager des moments avec vous, là-bas dans le Sud, constituent mes meilleurs souvenirs de l'internat.

Merci à toi Geogeo pour ta présence durant ces 3 années, malgré la distance physique.

Merci à vous les copains Arthugérais. Titou, pour tes questionnements existentiels qui nous font regarder toujours plus loin. Cédric, pour ta motivation et ta bricolomanie avec lesquels tu recherches sans cesse des solutions. Alex, pour ton envie de cohésion et d'organiser tous les ans le « Friends Giving ». Lora, d'avoir bravé avec moi les premiers bancs de la fac. Toto, Caro, Johan, Lulu, pour tous les moments conviviaux partagés.

Merci aux copains limougeaude : Laure, Juliette, Guillaume, Fred, JC, Dart, PMC, La Guite, ... pour la fête et les confettis (pléonasme n'est-ce pas), et longue vie aux Dimanches au Chariou's !

Merci à toi Didier pour ta sensibilité, ton enthousiasme et ta folie quand tu te retrouves avec « Lise, une copine de soirée ».

Merci à Jean, Dominique, François et les espions de m'avoir acceptée au sein de leur famille.

Merci à Pierre, Zouzou, Antoine, Raphaël, Eric, Viviane, Alexa et Clara pour les quelques étés joyeux passés à Banyuls !

Merci à la God Save, vous avez été l'oxygène de mon périple toulousain !

Merci aux internes cadurciens pour les bons moments lottois partagés ! Merci à toi Aurore, passer un semestre avec toi a été pimenté par ton énergie débordante et ta bienveillance. Merci à toi Claire, puis Patoch' n'a qu'à bien se tenir ! Merci à toi Emilie, de m'avoir réconciliée avec les Parisiens ;), tu es une belle personne et j'espère venir à ta rencontre sur les sommets suisses !

Serment d'Hippocrate

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	<u>3</u>
<u>INTRODUCTION</u>	<u>4</u>
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	<u>9</u>
I. TYPE D'ETUDE.....	9
II. DONNEES UTILISEES.....	9
1. SOURCE DE DONNEES.....	9
2. CRITERES D'INCLUSION	9
3. CRITERES D'EXCLUSION.....	11
III. CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNEES DE L'ETUDE.....	11
1. EXTRACTION DES DONNEES.....	11
2. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	13
IV. ANALYSE STATISTIQUE	14
1. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES DES CAS ETUDIES.....	14
2. OBJECTIF PRINCIPAL.....	15
3. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	15
<u>RESULTATS</u>	<u>17</u>
I. POPULATION ANALYSEE : DIAGRAMME DE FLUX.....	17
II. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES	18
III. OBJECTIF PRINCIPAL.....	19
IV. OBJECTIFS SECONDAIRES	19
1. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES NOTIFICATIONS.....	19
2. EVOLUTION DU NOMBRE DE NOTIFICATIONS CHEZ LES ENFANTS NES A PARTIR DU 1 ^{ER} JANVIER 2018	23
<u>DISCUSSION.....</u>	<u>25</u>
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	<u>32</u>

ANNEXES 35

I. ANNEXE 1 : SCHEMA VACCINAL SIMPLIFIE ENTRE 2012 ET 2013	35
II. ANNEXE 2 : COUVERTURE VACCINALE AVANT L'EXTENSION DE L'OBLIGATION POUR LES VACCINS DEJA OBLIGATOIRES EN 2016 ET CEUX ASSOCIES.....	36
III. ANNEXE 3 : COUVERTURE VACCINALE DES VACCINS RECOMMANDES AVANT L'EXTENSION DE L'OBLIGATION.....	37
IV. ANNEXE 4 : HESITATION VACCINALE DANS LE MONDE	39
V. ANNEXE 5 : EXEMPLE D'UN « BRIEF INFORMATION REPORT »	40
VI. ANNEXE 6 : DICTIONNAIRE DES VARIABLES	41
VII. ANNEXE 7 : DONNEES DE NOTIFICATIONS ISSUES DU RECUEIL	42
VIII. ANNEXE 8 : DIAGRAMME DE REPARTITION DE L'AGE ET DIAGRAMME DE REPARTITION DES DELAIS DE NOTIFICATION	45
IX. ANNEXE 9 : FORMULAIRE DE DECLARATION EN LIGNE POUR LES NON PROFESSIONNELS DE SANTE (SIGNALEMENT-SANTE.GOUV.FR) CAPTURE D'ECRAN ET METTRE DATE	46

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1. Diagramme de flux</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2. Répartition des supports de notification en 2016, 2017 et 2018</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3. Répartition des déclarants en 2016, 2017 et 2018.....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 4. Répartition des motifs de vaccination en 2016, 2017 et 2018.....</i>	<i>21</i>

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. Caractéristiques des notifications des EI dus à un vaccin déclarées au CRPV de Toulouse</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 2. Evolution du nombre cas « vaccin » de l'année 2016 à l'année 2018 et Comparaison du nombre de cas « vaccins » entre les années 2016, 2017 et 2018 par rapport au nombre total de notifications</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 3. Répartition des principaux EI des cas "vaccins" selon la classe SOC de la classification MedDRA en 2016, 2017 et 2018 et Comparaison des principaux types d'EI entre les années.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 4. Répartition des DCI des principaux vaccins « suspects » en 2016, 2017 et 2018 et Comparaison entre les années</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 5. Evolution du nombre de cas « vaccin » chez les enfants âgés de 1 jour à <12 mois de l'année 2016 à l'année 2018 et Comparaison du nombre de cas « vaccins enfants » entre les années 2016, 2017 et 2018 par rapport au nombre total de notifications.....</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 6. Evolution de la part de cas "vaccins enfants" en 2016, 2017 et 2018 et Comparaison par rapport au nombre total de cas "vaccin" entre les 3 années.....</i>	<i>24</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CTV : Comité Technique des Vaccinations

DCI : Dénomination Commune Internationale

DTP : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI : Effet Indésirable

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

Hib : Haemophilus influenzae b

HPV : Human Papilloma Virus

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

MedDRA : Medical dictionary for Regulatory Activities

MG : Médecin Généraliste

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

aPSL : autre Professionnel de Santé Libéral

ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole

SOC : System Organ Classes

INTRODUCTION

Le principe de la vaccination a été conçu et mis en application à la fin du 18^{ème} siècle en Angleterre avec la vaccination antivariolique (1). Cette vaccination est devenue obligatoire en France à partir de 1902 (1). Son succès a permis l'éradication de la variole en 1980, date du dernier cas mondial de variole selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il a fallu attendre un siècle après la découverte du vaccin antivariolique pour que le chercheur Louis Pasteur développe de nouveaux vaccins dont celui contre la rage (2). L'extension de la vaccination à d'autres pathogènes a permis, en France, la quasi-disparition de la poliomyélite et de la diphtérie dont les derniers cas autochtones datent de 1989 (3).

Actuellement, la vaccination représente, après l'assainissement des eaux, le moyen le plus efficace de lutte contre la mortalité due aux maladies infectieuses avec environ 2 à 3 millions de décès évités par an selon l'OMS (4).

La politique de vaccination en France est élaborée par le ministre chargé de la santé. Il fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations en rendant public le calendrier vaccinal (5).

Ce dernier évolue annuellement. Il est élaboré selon l'avis du Comité Technique des Vaccinations (CTV) rattaché à la Haute Autorité de Santé (HAS) (anciennement rattaché au Comité du Haut Conseil de Santé Publique) (6). Le CTV est constitué de 27 membres dont 1 président, 3 vice-présidents, 22 membres élus par le collège principalement pour leurs compétences scientifiques et 1 membre élu représentant une association de patients. Ses missions, outre l'élaboration de la stratégie vaccinale et la proposition de recommandations ou d'obligations, portent également sur la veille scientifique (7).

En 2013, le calendrier vaccinal a connu des modifications avec une simplification du schéma vaccinal par rapport à celui de 2012 (*Annexe 1*). Il a été mis au point selon l'avis du CTV puis publié après décision du ministre chargé de la santé.

Malgré les changements du schéma vaccinal en 2013, la couverture vaccinale en 2016 était insuffisante, au regard des objectifs fixés, pour la plupart des vaccinations. Ces objectifs ont été fixés par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (8) et

concordent avec les recommandations de l’OMS. Ils sont d’au moins 95% de couverture aux âges appropriés pour : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, Haemophilus Influenzae b (Hib), Hépatite B, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Méningocoque C, Pneumocoque, Human Papilloma Virus (HPV) et Bacille de Calmette et Guérin (BCG) dans la population à risque^{1,2}. Pour la grippe, l’objectif est d’au moins 75% chez les personnes à risque³.

Concernant les vaccinations déjà obligatoires avant 2018 à savoir le vaccin Diphtérie Tétanos Poliomyélite (DTP), le constat était différent. La couverture, suivant le relevé des certificats du 24^{ème} mois, était au-delà des objectifs recommandés (*Annexe 2*). La couverture vaccinale était également satisfaisante pour les vaccins associés au DTP soit ceux contre la Coqueluche et l’Hib (*Annexe 2*).

A l’opposé, pour la plupart des autres vaccins recommandés, la couverture ne permettait pas en 2016 l’obtention d’une protection individuelle et collective suffisante afin d’envisager le contrôle voire l’éradication de certaines maladies (*Annexe 3*). Cela s’est manifesté par la survenue d’épidémies et d’infections pouvant être mortelles.

La rougeole illustre ce phénomène. Son élimination était programmée en 2010 (10) sur le territoire européen. Il a été observé au contraire une recrudescence de cette maladie avec 2 vagues épidémiques en France : l’une entre 2008 et 2011, la deuxième a débuté en 2017.

Depuis fin 2011, la surveillance, basée sur la déclaration obligatoire, a dénombré entre octobre 2011 et septembre 2018 pas moins de 6000 cas de rougeole déclarés soit environ 10 000 cas réellement survenus en considérant la sous-déclaration (11). Parmi les cas, près de

¹ *Enfant à partir de 1 mois jusque 15 ans ; né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ; dont au moins l’un des parents est originaire de l’un de ces pays ; devant séjourner au moins un mois d’affilé dans l’un de ces pays ; ayant un antécédent familial de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ; résidant en Ile-de-France, en Guyane ou à Mayotte ; dans toute situation jugée par le médecin à risque d’exposition au bacille tuberculeux (9).*

² *Zones de forte endémie : le continent africain dans son ensemble ; le continent asiatique dans son ensemble à l’exception du Japon, de la Turquie, du Liban, de l’Iran et de l’Arabie Saoudite ; les pays d’Amérique centrale et du Sud à l’exception de Cuba et du Costa Rica ; les pays d’Europe centrale et de l’Est y compris les pays de l’ex-URSS ; dans l’Union européenne : Bulgarie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie (9).*

³ *Personnes âgées de 65 ans et plus, femmes enceintes, personnes souffrant de certaines affections de longue durée, personnes souffrant d’obésité de grade 3, personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social d’hébergement, entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave, professionnels de santé et tout professionnel en contact avec des personnes à risque de grippe grave, personnel navigant dans des bateaux de croisière et dans des avions, personnel de l’industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (9).*

1300 personnes ont été hospitalisées avec des complications authentifiées : 244 pneumopathies, 13 cas d'encéphalites et 7 cas d'atteintes hépatiques. L'affection a entraîné une prise en charge en réanimation chez 41 patients allant jusqu'au décès pour 4 cas.

En France, la prévalence de l'hépatite B chronique en 2016 était d'environ 135 000 cas responsables de plus de 1000 décès annuels survenus pour la plupart chez des personnes non vaccinées (12).

La méningite à Méningocoque C, dont le vaccin est aussi concerné par l'extension de l'obligation vaccinale, a été à l'origine de 342 infections graves chez les 1-24 ans entre 2011 et 2017 dont 32 décès (13).

La grippe est encore à l'origine d'épidémies mortelles aux extrêmes de la vie. Nous pouvons citer le cas d'un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) de Lyon qui, l'hiver 2016-2017, a connu une épidémie chez plus de 2/3 des résidents (102 au total) dont 13 décès. Un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a conclu que l'épidémie était en partie liée à un défaut de vaccination au sein de l'établissement (14).

L'insuffisance de couverture vaccinale peut s'expliquer par plusieurs facteurs étiologiques.

Premièrement, la France est le pays où l'hésitation vaccinale⁴ est la plus élevée dans le monde (15) (*Annexe 4*). Ce constat résulte principalement d'un manque de confiance des Français. L'histoire de la médecine a été ponctuée de remises en cause de la vaccination. Nous pouvons citer le lien entre vaccination contre l'Hépatite B et sclérose en plaque reconnu insidieusement par le gouvernement via l'indemnisation de certains patients. Des études biaisées voire falsifiées ont appuyé l'hésitation dont celles démontrant le lien entre le vaccin Rougeole Oreillon Rubéole (ROR) et autisme (16). D'autres événements ont largement contribué à augmenter la méfiance contre les firmes pharmaceutiques, les autorités de santé et

⁴ D'après l'OMS, l'hésitation vaccinale correspond au retard à l'acceptation ou au refus des vaccinations malgré l'existence d'un dispositif d'offre vaccinale. L'hésitation vaccinale est définie comme un phénomène complexe, spécifique à chaque contexte culturel, local ou national, qui varierait dans le temps, dans l'espace et selon les vaccins.

même contre les professionnels de santé. Il s'agit par exemple du procès contre le médicament Médiator.

Un argumentaire « anti-vaccins » s'est progressivement développé au fil du temps. Il remet en question l'innocuité des vaccins et des adjuvants, dénonce le fait que la vaccination soit un acte « contre nature ». La vaccination est par ailleurs victime de son succès c'est-à-dire que plus elle est efficace, moins il y a de maladies et moins les citoyens perçoivent l'intérêt de se vacciner contre une maladie qui n'existe plus. Ceci a été relaté par Geoffrey Rose via le « paradoxe de la prévention » (17). Le mouvement anti-vaccinal existait depuis l'invention de la vaccination en revanche sa médiatisation s'est nettement accentuée depuis la révolution numérique avec l'arrivée d'internet dans les années 2000 (17). Cette hésitation a pris également de l'ampleur via l'évolution sociétale qui permet à chaque citoyen le développement de son autonomie concernant sa santé grâce à la loi Kouchner du 4 mars 2002 (18).

Deuxièmement, il existe des causes matérielles (19) faisant barrage à l'augmentation de la couverture.

Pour se faire vacciner, le parcours est complexe. Il demande de consulter un médecin qui fait la prescription, puis d'aller acquérir le dit vaccin à la pharmacie, et enfin de revenir au cabinet médical pour l'acte de vaccination.

Une autre difficulté, dans le processus de vaccination, est la méconnaissance du statut vaccinal d'une personne donnée par les médecins et les patients eux-mêmes. Le statut apparaît la plupart du temps sur le carnet de santé, ou sur une « carte de vaccination », mais la version papier est fréquemment perdue, et le Dossier Médical Partagé peu utilisé pour le moment en France. Il en résulte des oublis de rappels ou au contraire des rappels faits trop précocement.

Certaines périodes de rupture de stock des vaccins ont été très péjoratives, rendant la vaccination non possible pendant plusieurs mois parfois.

L'aspect financier intervient aussi, mais de façon minime, et concerne surtout le vaccin contre l'HPV. Les vaccins non obligatoires ne sont pas pris en charge à 100% mais avec un reste à charge de 35%.

Pour finir, les principaux acteurs de la vaccination, à savoir certains professionnels de santé, disent avoir des lacunes et un manque de formation concernant la vaccination (20).

Un des facteurs non évoqué ci-dessus concerne la distinction entre vaccin recommandé et vaccin obligatoire (21). Elle était à l'origine d'une perception erronée, certains considérant les

vaccins recommandés comme « facultatifs ». Cette distinction confusiogène a été à l'origine de l'extension des vaccinations obligatoires.

Devant les faits et après avis du HCSP en 2014 (22), remettant en cause la politique vaccinale, un rapport fut rédigé par Mme HUREL (23), députée et membre de la commission des affaires sociales. Secondairement, la grande concertation citoyenne sur la vaccination parvenait aux mêmes conclusions (19) : extension de l'obligation vaccinale de 3 à 11 vaccins, mise en place à partir du 1er janvier 2018, pour les enfants nés après le 1er janvier 2018.

Suite à cette décision ministérielle controversée, nous avons souhaité nous interroger concernant l'impact de l'extension de l'obligation vaccinale sur les notifications d'effets indésirables liés aux vaccins du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse.

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer si l'extension de l'obligation vaccinale de 3 à 11 vaccins pour les enfants nés à compter du 1^{er} janvier 2018 avait modifié le nombre de notifications d'effets indésirables liés aux vaccins.

Nous avons 2 objectifs secondaires dans notre étude. Le premier était de décrire et de comparer les caractéristiques des notifications d'effets indésirables liés aux vaccins sur la période étudiée. Le deuxième était d'identifier le ou les facteurs pouvant être à l'origine d'une modification du nombre de notifications d'effets indésirables liés aux vaccins déclarés au CRPV de Toulouse.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude comparative rétrospective.

II. Données utilisées

1. Source de données

Les données ont été extraites à partir d'une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)⁵.

2. Critères d'inclusion

Ont été inclus les notifications enregistrées au CRPV⁶ de Toulouse comprenant au moins un vaccin codé "suspect"⁷ du 01/01/2016 au 31/12/2018 inclus.

Nous avons choisi la période sus-décrite pour notre étude car chacune des années est concernée par l'extension de l'obligation vaccinale à des degrés divers :

- 2016 : l'extension de l'obligation vaccinale n'était pas d'actualité
- 2017 : les rapports et projets de loi ont abordé l'extension de l'obligation vaccinale et commencé à la planifier
- 2018 : l'extension de l'obligation vaccinale a été mise en place

⁵ « Base de données qui centralise, sous la responsabilité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les cas anonymisés d'effets indésirables survenus en France et recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance ».

⁶ Structure de pharmacovigilance, membre des réseaux régionaux de vigilances et d'appui et dans le périmètre desquels ils sont constitués. Une convention tripartite ANSM-CRPV-Agence Régionale de Santé (ARS) fixe leurs modalités de fonctionnement.

⁷ Un médicament suspect est un médicament que l'on soupçonne être à l'origine d'un effet indésirable.

Les spécialités vaccinales prises en compte durant la période du 01/01/2016 au 31/12/2018 inclus sont celles qui étaient disponibles sur le marché national.

Il s'agit, pour les vaccinations obligatoires en janvier 2018 des :

- Vaccins contenant les valences Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire, Poliomyélite, Hib, Hépatite B : hexavalents (Infanrix Hexa®, Hexyon®, Vaxelis®), pentavalents (Infanrix Quinta®, Pentavac®), tétravalents (Boostrix Tetra®, Infanrix Tetra®, Repevax®, Tetravac acellulaire®), trivalents (Revaxis®), monovalents Hépatite B (Engerix B10®, Engerix B20®, Fendrix®, Genhevac B®, HBVaxPro 5®, HBVaxPro 10®, HBVaxPro 40®), monovalent Hib (Act-Hib®), monovalent Poliomyélique (Imovax Polio®), monovalent tétanique (Vaccin tétanique®) ;
- Vaccin Pneumococcique conjugué 13 valent : Prevenar 13® ;
- Vaccins Méningococciques conjugués contre le séro groupe C : Neisvac®, Méningitec®, Menjugate®, Menjugatekit® ;
- Vaccins contenant les valences ROR : trivalents (Priorix®, M-M-RVaxPro®), monovalent Rougeole (Rouvax®)

Les spécialités vaccinales non concernées par l'obligation vaccinale sont les :

- Vaccins contenant les valences Grippales : Agrippal®, Fluarix®, Fluarix Tetra®, Fluenz®, Fluenz Tetra®, Immugrip®, Influvac®, Influvac Tetra®, Optaflu®, Vaxigrip®, Vaxigrip Tetra®
- Vaccins contenant les valences HPV : Cervarix®, Gardasil 9®, Gardasil®
- Vaccin contenant les valences Cholériques : Dukoral®
- Vaccin contenant les valences de l'Encéphalite japonaise : Ixiaro®
- Vaccin contenant les valences contre l'Encéphalite à tiques : Encepur®, Ticovac 0,25®, Ticovac 0,5®,
- Vaccin contenant les valences de la Fièvre jaune : Stamaril®
- Vaccin contenant le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) : BCG AJV®, BCG Biomed-Lublin®
- Vaccins contenant les valences Hépatite A et Typhoïdes : bivalent (Tyavax®) monovalents Hépatite A (Avaxim 80®, Avaxim 160®, Havrix 720®, Havrix

1440®), Twinrix adulte®, Twinrix enfant®, Vaqta®), monovalents Typhoïde (Typherix®, Typhim®)

- Vaccin contenant les valences de la Leptospirose : Spirolept®
- Vaccins Méningococciques conjugués contre les sérogroupes A, C, W et Y : Menveo®, Nimenrix®, Méningococcique A+C®
- Vaccin contenant les valences Méningococciques séro groupe B : Bexsero®
- Vaccins contenant les valences Pneumococciques : Pneumo 23®, Pneumovax® (flacon et seringue pré-remplie)
- Vaccins contenant les valences Rabiques : Rabipur®, Vaccin rabique®
- Vaccins contenant les valences du Rotavirus : Rotarix®, Rotatec®
- Vaccins contenant les valences de la Varicelle : Varilrix®, Varivax®
- Vaccins contenant les valences du Virus Zona Varicelle (VZV) : Zostavax®

3. Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Les notifications d'EI ne comprenant pas au moins un vaccin codé « suspect »
- Les notifications d'EI comprenant au moins un vaccin codé « suspect » **et** un médicament dont la Dénomination Commune Internationale (DCI) est Levothyroxine en médicament « suspect »

III. Constitution de la base de données de l'étude

1. Extraction des données

La première partie du recueil des données a été réalisée par les membres du personnel du CRPV. Une extraction semi-automatisée des notifications⁸ de cas inclus a permis d'obtenir

⁸ 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.

notre base de données à partir des « brief information report ». Ceux-ci sont des documents présentant pour chaque notification une synthèse des données (Annexe 5).

Nous avons alors accès aux premières informations suivantes :

- Vaccin « suspect »
- Une partie des caractéristiques démographiques : sexe et âge
- Effet Indésirable (EI)⁹ : L'EI « complications de la vaccination » n'a pas été comptabilisé. Cet EI a été rajouté depuis l'extension de l'obligation en 2018, pour une simplification des requêtes des EI dus aux vaccins dans la BNPV

La poursuite du recueil des données a été effectuée manuellement avec l'aide du personnel du CRPV afin de recueillir les informations supplémentaires en consultant les notifications dans la BNPV en ligne :

- Démographiques : date de naissance
- EI grave¹⁰ ou non
- EI ayant entraîné un décès ou non
- Date d'EI correspondant à la date du premier effet notifié. En cas de date non disponible dans la base, nous avons appliqué la date du 15 du mois par défaut
- Date de notification
- Support de la déclaration à l'origine de la notification : portail, mail, téléphone, fax, visite sur le terrain, site internet ou lettre
- Déclarant¹¹ : Médecin Généraliste (MG), médecin hospitalier, autre Professionnel de Santé Libéral (aPSL) ou patient
- Département de déclaration : Ariège (09), Aveyron (12), Haute-Garonne (31), Gers (32), Lot (46), Hautes-Pyrénées (65), Tarn (81) ou Tarn et Garonne (82)

⁹ « 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 (Autorisation de Mise sur le Marché), 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. »

¹⁰ « 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 »

¹¹ « Professionnel de santé ou usager (patient, proche, représentant ou tiers) qui transmet un cas d'effet indésirable ou tout autre question ou information relative à une exposition à un médicament au système de pharmacovigilance »

- Motif de la vaccination : systématique¹², prophylactique¹³ dans le cadre de pathologies chroniques, antigrippale, recommandée pour un voyage hors France métropolitaine, recommandée dans le cadre d'une activité professionnelle

2. Informations complémentaires

Dans un souci d'harmonisation, les EI et les médicaments ont été classés suivant les classifications internationales.

Les EI ont été classés suivant la classification MedDRA (Medical dictionary for Regulatory Activities)(24). Elle s'organise en 5 niveaux allant du plus général au plus précis :

- 1^{er} niveau : « System Organ Classes » (SOC)
- 2nd niveau : « High-Level Group Terms » (HLGT)
- 3^{ème} niveau : « High-Level Terms (HLT) »
- 4^{ème} niveau : « Preferred term » (PT)
- 5^{ème} niveau : « Lowest Level Terms » (LLT)

Les médicaments ont été codés avec la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System). Elle classe les médicaments selon 5 niveaux, c'est la classification médicamenteuse la plus communément utilisée en pharmacovigilance :

- 1^{er} niveau : groupe anatomique
- 2nd niveau : sous-groupe thérapeutique ou pharmacologique
- 3^{ème} niveau et 4^{ème} niveau : sous-groupe pharmacologique, chimique ou thérapeutique
- 5^{ème} niveau : substance chimique

Nous avons calculé le « délai de notification ». Il correspond au délai entre la date d'EI et la date de notification. La formule était la suivante : date de notification – date d'EI.

¹² Vaccin effectué selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur

¹³ Vaccin recommandé chez une population atteinte de pathologie chronique ou présentant des facteurs de risque de gravité en cas d'infection par le pathogène concerné. Exemple : vaccination anti-pneumococcique chez un patient atteint d'asthme.

Nous avons constitué un tableau EXCEL® avec les différentes informations. Le calcul des variables a lui-aussi été réalisé par le biais de ce logiciel.

Les variables qualitatives ont été codées, pour permettre l'analyse statistique, selon le dictionnaire des variables (*Annexe 6*).

IV. Analyse statistique

1. Description des caractéristiques des cas étudiés

Nous avons réalisé une analyse statistique descriptive des variables. Les variables qualitatives sont représentées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Les variables quantitatives sont représentées par la moyenne et l'écart type. Les autres valeurs calculées pour les variables quantitatives sont la valeur minimale, la valeur maximale, la médiane et la valeur du 1^{er} et 3^{ème} quartile correspondant au 25^{ème} et 75^{ème} percentile de la distribution.

Les caractéristiques étudiées étaient :

- Caractéristiques démographiques : sexe, âge
- Gravité de l'EI
- EI ayant entraîné un décès ou non
- Support de la déclaration à l'origine de la notification : portail, mail, téléphone, fax, visite sur le terrain, site internet ou lettre
- Déclarant : Médecin Généraliste (MG), médecin hospitalier, autre Professionnel de Santé Libéral (aPSL) ou patient
- Motif de la vaccination : systématique, prophylactique, antigrippale, recommandée pour un voyage hors France métropolitaine, recommandée dans le cadre d'une activité professionnelle
- Délais de notification
- Date d'EI correspondant à la date du premier effet notifié
- Date de notification
- Effet Indésirable (EI) selon la classification MedDRA
- Vaccin « suspect » selon la classification ATC

- Département de déclaration : Ariège (09), Aveyron (12), Haute-Garonne (31), Gers (32), Lot (46), Hautes-Pyrénées (65), Tarn (81) ou Tarn et Garonne (82)

L'ensemble des données est disponible *Annexe 7*.

2. Objectif principal

Nous avons réalisé une analyse statistique comparative rétrospective pour répondre à notre objectif principal. Il s'agissait de comparer les 3 années choisies 2 à 2 (2016, 2017 et 2018).

A cette fin, un dénominateur commun a été utilisé : le nombre total de notifications d'EI en Pharmaco Vigilance pour chacune des années moins le nombre de notifications d'EI où les médicaments avec la DCI Lévothyroxine était codée « suspect ».

Nous avons choisi de ne pas prendre en compte ces cas devant l'augmentation du nombre de notifications d'EI liées à la spécialité Lévothyrox® (DCI : Lévothyroxine) principalement en 2017 et 2018, pouvant générer un biais d'interprétation.

3. Objectifs secondaires

Nous avons réalisé une analyse statistique comparative rétrospective des caractéristiques des notifications d'EI.

Ensuite, nous avons effectué 2 analyses comparatives rétrospectives du nombre de notifications chez les enfants concernés par l'extension de l'obligation vaccinale. Premièrement, il s'agissait de comparer les 3 années choisies 2 à 2, selon le même principe que l'analyse de l'objectif principal, chez les enfants âgés de plus de 1 jour et strictement moins de 1 an. Cette première analyse utilisait le même dénominateur commun que pour l'analyse de notre objectif principal, à savoir le nombre total de notifications d'EI pour chacune des années moins le nombre de notifications d'EI liés à la DCI Lévothyroxine. La deuxième analyse comparative rétrospective utilisait comme dénominateur commun l'ensemble des notifications d'EI liés à un vaccin, exceptées les notifications liées à un vaccin et à la DCI Lévothyroxine.

Le test statistique utilisé pour les comparaisons des variables qualitatives 2 à 2 entre les années était le test du Chi2. Quand le test du Chi2 n'était pas adéquat (effectifs théoriques < 5) le test utilisé était le test de Fisher.

Le test statistique utilisé pour les comparaisons des variables quantitatives 2 à 2 entre les années était le test non paramétrique de Kruskal-Wallis.

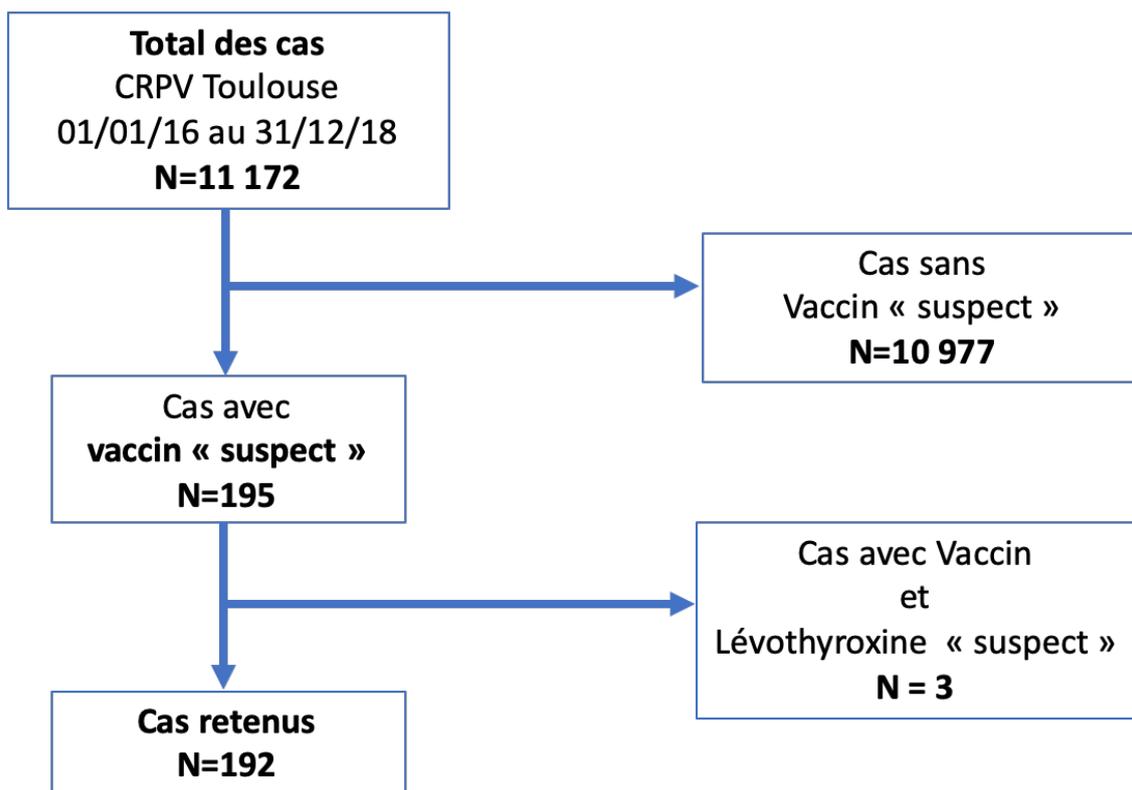
Quand les effectifs étaient trop petits, les comparaisons n'ont pas pu être réalisées.

L'analyse statistique des données a été réalisée avec l'aide d'une statisticienne du CRPV de Toulouse. Les calculs effectués ont été réalisés à partir du tableur EXCEL®. Le logiciel de statistique utilisé était SAS®version9.4. Le seuil de significativité était de 5% soit $p < 0,05$.

RESULTATS

I. Population analysée : Diagramme de flux

Figure 1. Diagramme de flux



II. Description des caractéristiques

Les caractéristiques des notifications selon les années étudiées sont résumées dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Caractéristiques des notifications des EI dus à un vaccin déclarées au CRPV de Toulouse

	2016		2017		2018		Total	
	N = 57		N = 47		N = 88		N = 192	
Nombre total de cas								
Nombre d'enfants < 1an	6	(10,5%)	5	(10,6%)	12	(13,6%)	23	(12%)
Sexe								
Femme	33	(57,9 %)	24	(51,1 %)	50	(56,8 %)	107	(55,7 %)
Homme	24	(42,1 %)	23	(48,9 %)	38	(43,2 %)	85	(44 %)
Age moyen (écart type) en années	32,5	(27,9)	27,1	(26,6)	30,6	(30,4)	30,3	(28,7)
EI Grave	21	(36,8 %)	17	(36,2 %)	30	(34,1 %)	68	(35,4 %)
Décès	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)
Support de la déclaration								
Portail	0	(0,0 %)	10	(21,3 %)	18	(20,5 %)	28	(14,6 %)
Mail	5	(8,8 %)	6	(12,8 %)	17	(19,3 %)	28	(14,6 %)
Téléphone	3	(5,3 %)	0	(0,0 %)	7	(8 %)	10	(5,2 %)
Fax	5	(8,8 %)	5	(10,6 %)	5	(5,7 %)	15	(7,8 %)
Visite	7	(12,3 %)	4	(8,5 %)	5	(5,7 %)	16	(8,3 %)
Site internet	34	(59,7 %)	14	(29,8 %)	12	(13,6 %)	60	(31,3 %)
Lettre	3	(5,3 %)	8	(17 %)	24	(27,3 %)	35	(18,2 %)
Déclarant								
Médecin Généraliste (MG)	22	(38,6 %)	18	(38,3 %)	27	(30,7 %)	67	(34,9 %)
Médecin Hospitalier	18	(31,6 %)	10	(21,3 %)	23	(26,1 %)	51	(26,6 %)
Patient	7	(12,3 %)	9	(19,2 %)	22	(25 %)	38	(19,8 %)
aPSL (autre Professionnel de Santé Libéral)	10	(17,5 %)	10	(21,3 %)	16	(18,2 %)	36	(18,8 %)
Motif de la vaccination								
Systématique	33	(57,9 %)	26	(55,3 %)	53	(60,2 %)	112	(58,3 %)
Prophylactique	3	(5,3 %)	5	(10,6 %)	13	(14,8 %)	21	(10,9 %)
Grippal	11	(19,3 %)	15	(31,9 %)	16	(18,2 %)	42	(21,9 %)
Voyageur	10	(17,5 %)	2	(4,3 %)	2	(2,3 %)	14	(7,3 %)
Professionnel	1	(1,8 %)	0	(0,0 %)	4	(4,6 %)	5	(2,6 %)
Délais de notification	174,02	(40,6)	213,43	(35,2)	462,08	(146,1)	314,93	(103,1)
Département de déclaration								
9 (Ariège)	3	(5,3 %)	5	(10,6 %)	2	(2,3 %)	10	(5,2 %)
12 (Aveyron)	4	(7 %)	2	(4,3 %)	7	(8 %)	13	(6,8 %)
31 (Haute-Garonne)	34	(59,7 %)	23	(48,9 %)	46	(52,3 %)	103	(53,7 %)
32 (Gers)	2	(3,5 %)	2	(4,3 %)	4	(4,6 %)	8	(4,2 %)
46 (Lot)	5	(8,8 %)	2	(4,3 %)	0	(0,0 %)	7	(3,7 %)
65 (Hautes-Pyrénées)	3	(5,3 %)	2	(4,3 %)	5	(5,7 %)	10	(5,2 %)
81 (Tarn)	2	(3,5 %)	7	(14,9 %)	16	(18,2 %)	25	(13 %)
82 (Tarn et Garonne)	3	(5,3 %)	4	(8,5 %)	6	(6,8 %)	13	(6,8 %)

III. Objectif Principal

Une augmentation statistiquement significative du nombre de notifications liées aux vaccins en 2018 par rapport à l'année 2016 et en 2018 par rapport à 2017 a été observée. Aucune différence significative entre 2016 et 2017 n'a été mise en évidence. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Evolution du nombre de cas « vaccin » de l'année 2016 à l'année 2018 et Comparaison du nombre de cas « vaccins » entre les années 2016, 2017 et 2018 par rapport au nombre total de notifications

	2016	2017	2018	Total
Cas « vaccin » inclus	57	47	88	192
Nombre total de notifications*	2990	2790	2299	8079
Proportion (%) **	1,9	1,7	3,8	2,4
				p-value ***
Comparaison du nombre de cas « vaccins » par rapport au nombre total de notifications*	Comparaison 2016-2017			0,53
	Comparaison 2017-2018			<0,0001
	Comparaison 2016-2018			<0,0001

*nombre total des notifications au CRPV de Toulouse moins les cas où levothyroxine est suspect

** Rapport du nombre de cas « vaccin » sur le nombre total de notifications au CRPV de Toulouse

*** Test du Chi2

IV. Objectifs secondaires

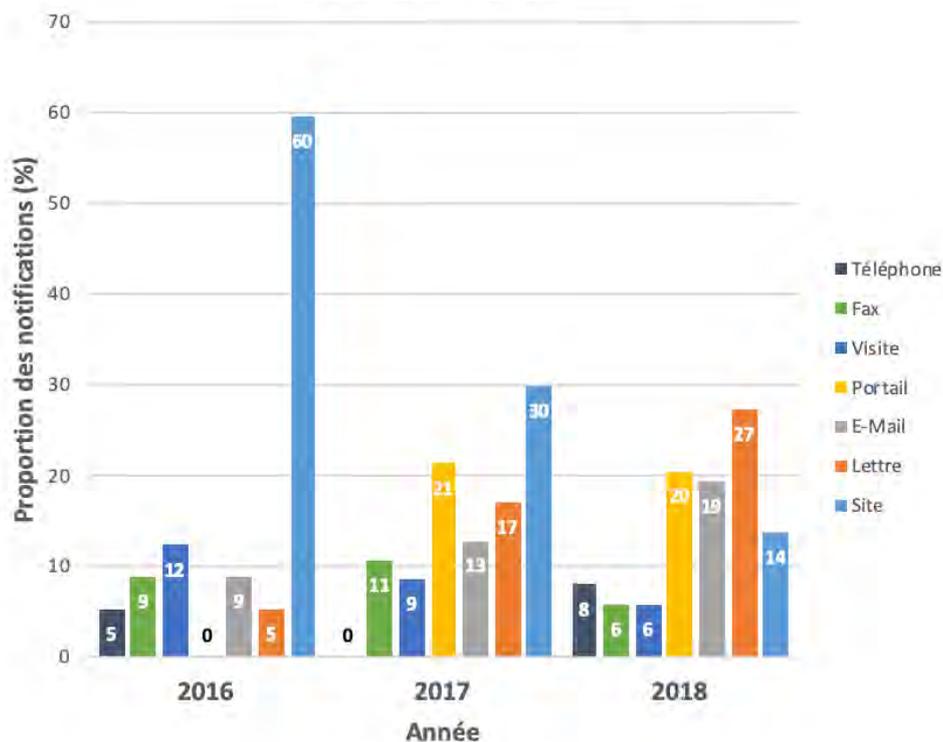
1. Comparaison des caractéristiques des notifications

Aucune différence statistiquement significative des caractéristiques démographiques entre les années n'a été retrouvée. L'âge moyen était de 30,3 ans (écart type 28,7) sur les 3 années sans différence significative entre les années ($p=0,59$). La répartition des âges est visible Annexe 8. Le sex ratio ne variait pas de façon significative entre les 3 années ($p=0,75$).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative du nombre d'EI « grave » entre 2016, 2017 et 2018 ($P=0,94$). Parmi les cas étudiés, il n'y a pas eu de décès.

Nous avons observé une différence statistiquement significative concernant les supports de déclaration « Portail » ($p=0,01$) et « Site internet » ($p<0,0001$) entre les années. Le support « Portail » a été plus utilisé en 2017 par rapport à l'année 2016 et 2018 en comparaison à 2016. Le support « Site internet » a été plus utilisé en 2016 à l'aune de l'année 2017 et 2018 par rapport à 2018 (*Figure 2*).

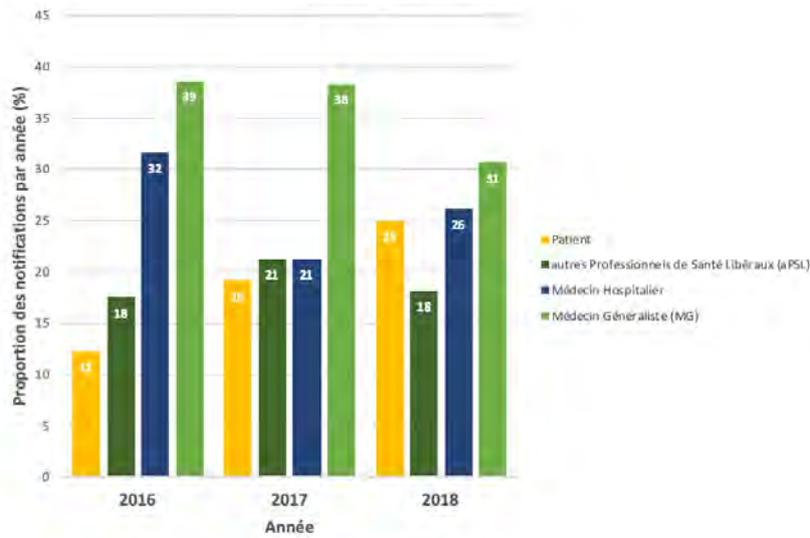
Figure 2. Répartition des supports de notification en 2016, 2017 et 2018



Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative des déclarants entre les années comparées (*Figure 3*).

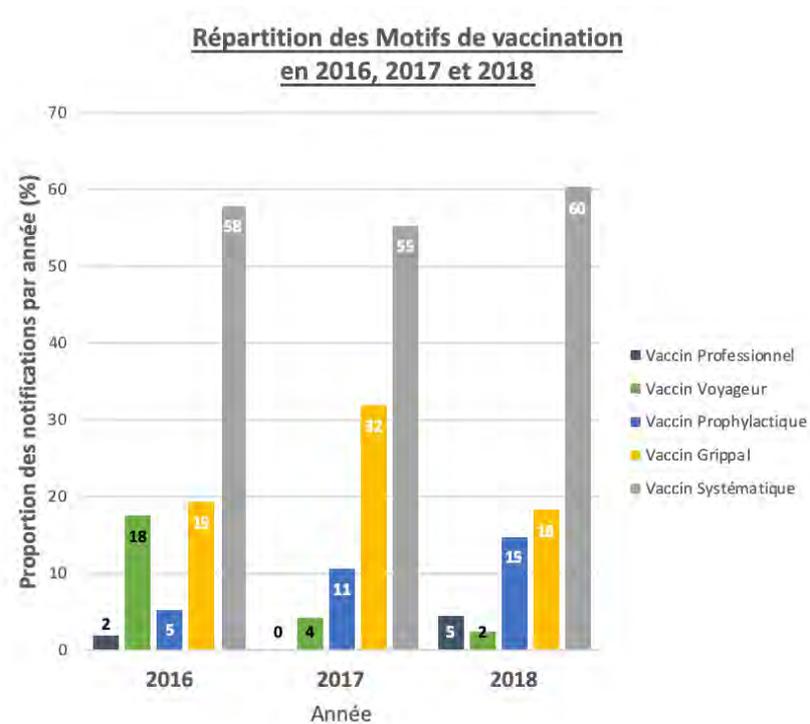
La proportion de notifications effectuées par les patients via le support portail était de 67% en 2017 et 60% en 2018. La proportion de notifications issues des visites médicales chez les MG était de respectivement 18%, 22% et 11% en 2016, 2017 et 2018.

Figure 3. Répartition des déclarants en 2016, 2017 et 2018



Il existait une différence statistiquement significative du motif de vaccination « Voyageurs » entre les années ($p=0,02$). Le motif de vaccination « Voyageur » était surreprésenté en 2016 par rapport à l'année 2017 et 2016 par rapport à 2018 (Figure 4). Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative pour les autres motifs de vaccination entre les années.

Figure 4. Répartition des motifs de vaccination en 2016, 2017 et 2018



Le délai de notification moyen était de 314,93 jours sans différence significative entre les années (p=0,8). La répartition des délais de notification sur les 3 années est disponible *Annexe 8*.

Les EI des cas étudiés, selon la classe SOC de la classification MedDRA, étaient principalement : Troubles généraux, Affections cutanées, Affections du système nerveux, Affections gastro-intestinales et Affections musculo-squelettiques. Pour les SOC comparés, nous observons une plus grande proportion des « Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » en 2016 et en 2017 par rapport à l'année 2018, de façon statistiquement significative. Nous n'avons pas mis en évidence d'autres différences statistiquement significatives. Les SOC comparés représentaient plus de 85% du total des EI pour chaque année. Les résultats sont présentés *Tableau 3*.

Tableau 3. Répartition des principaux EI des cas "vaccins" selon la classe SOC de la classification MedDRA en 2016, 2017 et 2018 et Comparaison des principaux types d'EI entre les années

	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	TOTA L	p-value*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	33 (56,9%)	28 (59,6%)	51 (56,7%)	112	0,96
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	14 (24,1%)	6 (12,8%)	27 (30,0%)	47	0,08
Affections du système nerveux	13 (22,4%)	10 (21,3%)	19 (21,1%)	42	0,99
Affections gastro-intestinales	12 (20,7%)	7 (14,9%)	8 (8,9%)	27	0,13
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	10 (17,2%)	9 (19,1%)	5 (5,6%)	24	0,03

*Test du Chi2

Les DCI des vaccins « suspects » étaient par ordre décroissant : vaccin anti-grippal, vaccin Tétravalent (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche), vaccin Pneumocoque conjugué (Pneumococcus, antigène polysaccharidique purifié conjugué), vaccin Hexavalent (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, Hib et Hépatite B) et Vaccin Monovalent Hépatite B (Hépatite B, antigène purifié). Pour chacune des DCI comparées, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative (*Tableau 4*).

Tableau 4. Répartition des DCI des principaux vaccins « suspects » en 2016, 2017 et 2018 et Comparaison entre les années

	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	TOTAL	p-value*
Vaccin antigrippal	11 (19,3%)	16 (34%)	16 (18,2%)	43	0,16
Vaccin Tétravalent	9 (15,8%)	7 (14,9%)	15 (17%)	31	0,95
Vaccin Pneumocoque Conjugué	8 (14%)	8 (17%)	13 (14,8%)	29	0,91
Vaccin Hexavalent	4 (7%)	6 (12,8%)	9 (10,2%)	19	0,61
Vaccin Monovalent Hépatite B	5 (8,8%)	2 (4,3%)	9 (10,2%)	16	0.56**

*Test du Chi2

**Test de Fisher

2. Evolution du nombre de notifications chez les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018

Une augmentation statistiquement significative du nombre de notifications liées aux vaccins chez les enfants de moins de 1 an strictement en 2018 par rapport à l'année 2016 et en 2018 par rapport à 2017 a été observée. Aucune différence significative entre 2016 et 2017 n'a été mise en évidence (Tableau 5).

Tableau 5. Evolution du nombre de cas « vaccin » chez les enfants âgés de 1 jour à <12 mois de l'année 2016 à l'année 2018 et Comparaison du nombre de cas « vaccins enfants » entre les années 2016, 2017 et 2018 par rapport au nombre total de notifications

	2016	2017	2018	Total
Cas « vaccin enfants » *	6	5	12	23
Nombre total de notifications**	2990	2790	2299	8079
Proportion (%) ***	0,2	0,18	0,5	0,28
	p-value ****			
Comparaison du nombre de cas « vaccins enfants » * par rapport au nombre total de notifications**	Comparaison 2016-2017			0,85
	Comparaison 2017-2018			0,05
	Comparaison 2016-2018			0,03

*Cas concernant les enfants de 1 jour à <12 mois parmi les cas « vaccin » inclus

**Nombre total des notifications au CRPV de Toulouse moins les cas où levothyroxine est suspect

***Rapport du nombre de cas « vaccin » enfants sur le nombre total de notifications au CRPV de Toulouse

**** Test du Chi2

La comparaison complémentaire des cas « vaccins enfants » par rapport à l'ensemble des cas « vaccins » ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre les années comparées. La part des cas « vaccins enfants » ne varie pas selon les années (Tableau 6).

Tableau 6. Evolution de la part de cas "vaccins enfants" en 2016, 2017 et 2018 et Comparaison par rapport au nombre total de cas "vaccin" entre les 3 années

	2016	2017	2018	Total
Cas « vaccin enfants » *	6	5	12	23
Nombre total de cas « vaccin » **	57	47	88	192
Proportion (%) ***	10,5	10,6	13,6	12
				p-value ****
Comparaison du nombre de cas « vaccins enfants » * par rapport au nombre total de cas « vaccins » **	Comparaison 2016-2017			0,99
	Comparaison 2017-2018			0,58
	Comparaison 2016-2018			0,62

*Cas concernant les enfants de 1 jour à <12 mois parmi les cas « vaccin » inclus

**Nombre total de notifications où un vaccin est « suspect » au CRPV de Toulouse

***Rapport du nombre de cas « vaccin enfants » sur le nombre de notifications où un vaccin est « suspect » au CRPV de Toulouse

**** Test du Chi2

DISCUSSION

Notre étude montre que le nombre de notifications d'effets indésirables liés à la vaccination a pratiquement doublé dans la région de Toulouse en 2018, année de mise en place de l'extension vaccinale, par rapport à 2016 et 2017. L'augmentation du nombre de notifications n'a pas entraîné de modification du profil de gravité des EI liés aux vaccins. La proportion d'EI « grave » reste stable entre les 3 années comparées. Il s'agit d'une donnée rassurante quant à la sécurité des vaccins.

La première hypothèse pour expliquer l'augmentation des notifications serait l'augmentation de la couverture vaccinale, attendue par l'extension de l'obligation vaccinale. Une augmentation du nombre de vaccins administrés se traduit logiquement par une augmentation du nombre d'évènements indésirables attendus pour les vaccins concernés. L'augmentation de la couverture vaccinale depuis l'extension de l'obligation a été confirmée par Levy-Bruhl et al. (25) à partir des données de remboursement de la sécurité sociale. D'après cette étude, l'augmentation de la couverture pour les enfants de moins de 1 an en 2018 (concernés par l'extension de l'obligation) par rapport à 2017 est de respectivement 6%, 1,4% et 36,4% pour l'Hépatite B, la 1^{ère} dose de Pneumocoque et de Méningocoque C.

L'Occitanie fait partie des régions en France pour lesquelles l'augmentation a été la plus marquée, selon le Bulletin de Santé Publique d'avril 2019 (26). En Occitanie, chez les enfants concernés par l'obligation en 2018 par rapport aux enfants de moins de 1 an en 2017, l'augmentation de la couverture vaccinale est de respectivement 8,9%, 2,1% et 38,1% pour l'Hépatite B, la 1^{ère} dose de Pneumocoque et de Méningocoque C.

Cependant, malgré les données précédentes, l'augmentation de la notification des EI dus aux vaccins dans la région de Toulouse ne semble pas liée à l'augmentation de la couverture vaccinale. L'extension de l'obligation concerne les enfants nés après janvier 2018. Il était logique de penser que la notification d'EI en 2018 serait plus importante chez ces enfants de moins de 1 an, chez qui la couverture vaccinale augmente. Or, il n'a pas été mis en évidence une augmentation de la proportion des notifications d'EI liés aux vaccins chez les enfants de moins de 1 an en 2018 comparé à 2016 et 2017. Nous pouvions également imaginer une augmentation des notifications d'EI liés aux vaccins devenus obligatoires en 2018. En comparant les DCI des vaccins « suspects » entre les années, nous pouvons

constater qu'il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative des vaccins devenus obligatoires en 2018, comparé à 2016 et 2017. Ces résultats sont à modérer car les DCI comparables représentent moins de 50% de l'ensemble des DCI déclarées.

En dehors d'un possible rôle de l'augmentation de la couverture vaccinale, plusieurs hypothèses pourraient expliquer nos résultats.

On pourrait imaginer que les patients déclarent davantage grâce à une meilleure information, accessibilité et visibilité quant aux possibilités de déclaration. Un questionnement quant à l'innocuité des vaccins, voire même une défiance accrue envers les vaccins pourrait être une explication de l'augmentation des déclarations chez les patients.

Tout d'abord, la vaccination est sur le devant de la scène médiatique avec la mise en place récente de l'extension vaccinale. S'y ajoute la création d'un site gouvernemental courant 2017 (www.vaccination-info-service.fr) dont le rôle est d'informer, sensibiliser et répondre aux questions sur la vaccination.

De plus, des dispositions réglementaires européennes d'amélioration de la communication et de la transparence en pharmacovigilance (*directives 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 et 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012*), puis la loi de modernisation de notre système de santé en 2016 (27), ont amené à la création d'un « portail de signalement des événements sanitaires indésirables ». La déclaration d'EI est alors facilitée, depuis mars 2017, pour tous, patients et professionnels, par une démarche en ligne (accessible par le lien signalement-sante.gouv.fr et disponible *Annexe 9*).

Ces nouveautés pourraient suggérer une implication plus importante des usagers dans la déclaration des EI. A la lecture de nos résultats, cette hypothèse ne se vérifie pas. Aucune augmentation significative du nombre de déclarants patients en 2018 n'a été mise en évidence. Seule une élévation statistiquement significative des notifications par le support « portail » en 2017 et 2018 par rapport à 2016, a été observée. La différence s'explique par la création récente du portail de signalement, en mars 2017. La différence significative observée ne s'explique pas par une utilisation accrue du portail par le public en 2018 (67% des patients utilisent le portail en 2017 contre 60% en 2018 d'après nos données).

Paradoxalement, l'augmentation des notifications ne semble pas non plus en lien avec une hésitation vaccinale croissante. Nous avons vu que la proportion de notifications par les patients, principaux concernés par l'hésitation vaccinale, n'augmente pas de façon significative entre les années. Plusieurs études décrivent au contraire une augmentation de la confiance des Français. Cohen et al montrent (28), à partir de l'étude « Vaccinoscopie », que les mères d'enfants concernés par l'obligation vaccinale en 2018 sont davantage favorables à l'extension de l'obligation en comparaison à 2017, et ce de façon significative. Santé Publique France a mené 2 études en juin 2018 puis en février 2019 (26) chez les parents d'enfants âgés de 0 à 2 ans. Il a été observé une augmentation de l'importance accordée à la vaccination et une diminution de l'hésitation vaccinale. Larson et al (29) ont étudié l'évolution de la confiance en la vaccination en 2018 dans 28 pays européens, par rapport à une première étude comparable réalisée en 2015. Ils constatent une augmentation de la confiance en la sécurité et l'efficacité des vaccins en France.

Une autre hypothèse de l'augmentation des notifications d'EI serait l'intervention sur le terrain des acteurs de pharmacovigilance, via le réseau MIP-MG. Après avoir étudié les déclarants patients, nous pouvons observer que les déclarations des professionnels de santé libéraux, hors hôpital, représentent chaque année 50% et plus des notifications. La pharmacovigilance ne s'exerce pas majoritairement à l'échelle intra-hospitalière. Ce constat peut être lié à la vaccination elle-même, réalisée majoritairement par les médecins ambulatoires, soulignant leur rôle clé dans l'acte vaccinal. Le réseau Pharmaco MIP-MG a été mis en place en 2015 dans la région ex-Midi Pyrénées. Il consiste en la visite d'un ARC (Assistant de Recherche Clinique) aux cabinets des MG et a permis d'augmenter la notification des EI par les MG (30). Cependant, la mise en place de ce réseau ne semble pas à l'origine de l'augmentation globale du nombre de notifications dans la région ex-Midi Pyrénées en 2018.

En dernière hypothèse, nous pourrions imaginer que la mise en place de l'extension de l'obligation vaccinale, combinée à une meilleure connaissance de la pharmacovigilance, aurait pu entraîner une déclaration d'EI anciens, non déclarés jusque-là par non connaissance de la déclaration. Il y aurait pu avoir un amalgame entre obligation vaccinale et « obligation de déclaration » ce qui aurait entraîné un report des déclarations non déclarées avant 2018. Le délai de déclaration ne varie pas de façon statistiquement significative entre 2016, 2017 et 2018 dans notre étude, ne permettant pas de vérifier l'effet sus-décrit.

Après avoir essayé d'identifier les facteurs à l'origine de l'augmentation des notifications d'EI, nous avons confronté nos résultats à la littérature disponible. Il existe peu d'études actuellement sur l'extension de l'obligation vaccinale, mesure appliquée depuis janvier 2018.

Notre étude retrouve une augmentation du nombre de notifications d'EI depuis l'extension de l'obligation en janvier 2018. Cette augmentation concerne les EI « non graves » car il n'y avait pas de différence statistiquement significative du nombre d'EI « grave » entre les années. Nos résultats concordent avec les résultats du premier rapport de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants d'âge compris entre 0 et 23 mois publié par l'ANSM en juin 2019 (31). Dans son rapport, l'ANSM a pris un recul plus important en étudiant les données de 2012 à 2017 et celles du premier semestre 2018. En 2018, il n'était pas possible de voir l'évolution de l'activité de notification car seul le premier semestre était étudié. En revanche, l'ANSM a étudié de façon quantitative et qualitative les notifications d'EI afin d'identifier un éventuel signal de sécurité en 2018. Pour ce faire, elle regarde en particulier : les EI d'intérêt particulier et les EI graves. Les EI d'intérêt particulier regroupent les EI « sensibles »¹⁴ et certains des EI attendus¹⁵. Elle a conclu, dans son rapport 2019, à l'absence de signal de sécurité lors du premier semestre 2018, nouvelle donnée rassurante.

Les classes SOC d'EI les plus représentées dans le rapport de l'ANSM sont comparables à celles de notre étude : Troubles généraux, Affections cutanées, Affections du système nerveux et Affections gastro-intestinales.

A l'échelle européenne, en Italie, l'agence de pharmacovigilance a présenté des résultats similaires. Ce pays de l'Union Européenne, voisin de la France, a mis en application l'extension de l'obligation vaccinale de 4 à 10 vaccins en Italie en juillet 2017. Il se trouve dans une situation législative vaccinale proche de la France. Le rapport de l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) sur les données vaccinales du dernier semestre de 2017 (32) a retrouvé une augmentation des notifications d'effets indésirables en Italie en comparaison à 2016. La proportion d'EI graves était stable par rapport aux années précédents, d'environ 20%. L'AIFA

¹⁴ EI faisant l'objet d'un suivi particulier en raison de préoccupations émanant des professionnels de santé ou des usagers sans qu'un lien de causalité n'ait été, à ce jour, scientifiquement démontré. Les EI en question selon l'ANSM sont : décès, troubles du neurodéveloppement, myofasciite à macrophages, atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, Maladie de Kawasaki

¹⁵ Un EI attendu est un EI conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les EI attendus d'intérêt particulier selon l'ANSM sont : réaction d'hypersensibilité immédiate, thrombopénie, apnée, convulsions, encéphalopathie aiguë, épisode d'hypotonie-hyperactivité, échec vaccinal confirmé

n'a pas mis en évidence de signal de sécurité. L'augmentation des notifications en Italie lors de cette période concorde en partie avec l'augmentation de la couverture vaccinale (33).

Notre étude présentait certaines limites. Le caractère rétrospectif de l'étude pouvait entraîner l'omission de paramètres, non précisés par les déclarants (date de naissance ou date de l'effet indésirable par exemple).

Le recueil manuel des données a pu être source d'erreurs lors de la saisie des informations.

L'utilisation des données limitées aux notifications du CRPV de Toulouse ne nous a pas permis d'inclure un nombre suffisant de notifications pour la comparaison de toutes les caractéristiques. La comparaison du nombre de notifications chez les enfants de moins de 1 an montre une augmentation non significative de la proportion des notifications chez les enfants de moins de 1 an, l'effectif est trop faible pour voir une différence significative.

Notre étude était mono centrée et ne permettait pas de généraliser les résultats à la population française.

Elle reposait sur la notification d'effets indésirables, acte volontaire réalisé de façon non systématique. Il existe une sous-estimation du nombre d'effets indésirables réels. La sous notification, moins de 10% des effets indésirables sont notifiés (34), constituait un biais de sélection. Nous pouvons supposer un autre biais de sélection lié au fait que la notification des EI graves est plus exhaustive que celle des cas non graves.

Notre étude présentait plusieurs forces. Elle permettait une évaluation de l'ensemble des notifications d'EI liés aux vaccins puisqu'elle portait sur toutes les notifications d'effets indésirables en ex-Midi Pyrénées, données du CRPV de Toulouse, issues de la BNPV de l'ANSM.

L'étude a inclus tous les EI des vaccins, à partir d'une liste exhaustive des vaccins disponibles sur le marché en 2016, 2017 et 2018.

Le choix de ne pas se limiter à la comparaison de l'année 2017 et 2018 a permis d'éviter un biais de sélection. En effet, durant l'année 2017, la solution de l'extension était

d'actualité et aurait pu influencer le nombre de notifications. Choisir d'étudier l'année 2016 permettrait d'avoir une année de référence et un recul supplémentaire sur l'évolution du nombre de notifications.

L'augmentation conséquente de la déclaration d'effets indésirables concernant « levothyroxine » en 2017 et surtout 2018 aurait été responsable d'un important biais d'interprétation. Nous avons exclu les cas « levothyroxine » pour augmenter la puissance de notre étude.

Dans notre étude, il n'y a pas eu de données manquantes pour l'analyse des données. Les données des notifications sont pondérées par l'enquête réalisée en aval par les membres du CRPV en cas d'informations manquantes : appel téléphonique, relance par e-mail, etc... De plus, nous avons la possibilité d'accéder aux dossiers papiers pour compléter les données si besoin.

La dernière force de notre étude était son originalité car il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude similaire à ce jour.

Au total, nous avons montré que le nombre de notifications concernant les vaccins en ex-Midi Pyrénées avait augmenté de près de 200% en 2018 par rapport à 2016 et 2017. D'après notre étude, l'augmentation du nombre de notifications ne peut pas s'expliquer par l'augmentation des notifications chez les enfants de moins de 1 an. Après l'étude des autres caractéristiques des notifications, nous n'avons pas trouvé de facteur à l'origine de cette augmentation.

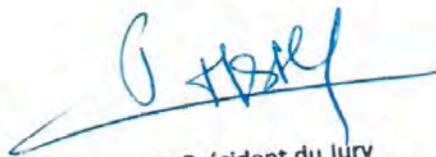
Par ailleurs, le doublement du nombre de notifications d'EI semble avoir un bilan positif. Les données, de notre étude et de la littérature, semblent rassurantes quant à la sécurité des vaccins et l'extension de l'obligation vaccinale paraît efficace puisque la couverture vaccinale a augmenté en 2018 par rapport aux années précédentes. Le choix de rendre les vaccins systématiques obligatoires, mesure pouvant être perçue comme autoritaire et paternaliste, n'a a priori pas augmenté l'hésitation vaccinale. Au contraire, elle semble avoir éveillé l'intérêt et amélioré l'information des usagers concernant la vaccination.

Cependant, notre étude a été menée au lendemain de la mise en place de l'extension de l'obligation à 11 vaccins. Des études supplémentaires, sur le long terme, sont nécessaires pour regarder l'évolution des notifications, à distance du « buzz » médiatique, et surtout évaluer l'évolution de l'hésitation vaccinale. La France demeure toujours parmi les pays les plus réticents à l'égard des vaccins. Les efforts de communication et d'information auprès des usagers se doivent d'être maintenus. La consultation médicale, moment privilégié pour prendre en compte les inquiétudes et questionnements des patients est l'un des piliers de la prise de décision éclairée des patients. L'obligation ne peut pas être considérée aujourd'hui comme le seul moyen d'augmenter la protection des Français mais plutôt comme un levier vers la prise de conscience du bien-fondé de la vaccination. Soutenue par la lutte contre la désinformation et l'implication de chaque professionnel de santé elle pourrait, un jour, trouver son relais.

Toulouse, le 3 juillet 2020
Vu, permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Toulouse Purpan
Didier CARRIE



Vu
Toulouse le 20/03/2020



Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Prescrire Rédaction. Vaccinations : une histoire de santé publique et de controverses sociales. Rev Prescrire. 2019;39(425):217-22.
2. Vaccination Info Service. Vaccins d'hier à aujourd'hui [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>
3. Lévy-Bruhl D. Pourquoi des couvertures vaccinales très élevées chez le nourrisson sont-elles nécessaires ? Bull Epidemiol Hebd. 2017;(Hors-série Vaccination):6-11.
4. Levy Bruhl D, Floret D. La vaccination des enfants en France : enjeux et défis actuels. Rev Prat. 20 oct 2016;(8):835-40.
5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le calendrier vaccinal [Internet]. 2019 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis - relatif au transfert du Comité technique des vaccinations à la Haute autorité de santé. 18 novembre 2016 : 14 pages.
7. Haute Autorité de Santé. Règlement intérieur de la Commission technique des vaccinations. 15 novembre 2017 : 13 pages.
8. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal Officiel du 11 août 2004 : 64 pages.
9. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
10. Organisation Mondiale de la Santé : Conseil exécutif. Elimination mondiale de la rougeole - Rapport du secrétariat [Internet]. 2009 [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB125/B125_4-fr.pdf
11. Antona D, Dina J, Soing-Altrach S, Aït Belghiti F, Georges S, Maine C, et al. Epidémiologie de la rougeole en France entre 2011 et 2018. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(13):218-27.
12. Santé publique France. Dossiers thématiques - hépatite B [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d>
13. Santé publique France, Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoques en

- France en 2017 [Internet]. 2017 [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/donnees/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2017>
14. Dr Lopez A, Meunier A. L'épidémie de grippe à l'EHPAD Korian Berthelot de Lyon [Internet]. IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales); 2017 [cité 7 nov 2019]. Report No.: 2017-011R. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article577>
 15. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, S. Schulz W, Verger P, G. Johnston I, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 13 sept 2016;12:295-301.
 16. Wakefield A. MMR vaccination and autism. *The Lancet*. 1999;354(9182):949-50.
 17. Raude J. L'hésitation vaccinale : une perspective psychosociologique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. févr 2016;200(2):199-209.
 18. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Journal Officiel* du 5 mars 2002 : 55 pages.
 19. Rapport sur la vaccination. Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination 30 novembre 2016 : 49 pages.
 20. Institut Français d'Opinion Publique, Santé publique France. Etude qualitative sur la vaccination auprès du grand public et des professionnels de santé [Internet]. 2016 [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Etudes-qualitatives.pdf>
 21. Humez M, Le Lay E, Jestin C, Perrey C. Obligation vaccinale : résultats d'une étude qualitative sur les connaissances et perceptions de la population générale en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(Hors-série Vaccination):12-20.
 22. Haut conseil de la santé publique. Vaccinations - Avis et rapports du HCSP [Internet]. 2014 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: www.hcsp.fr
 23. Hurel S. Rapport sur la politique vaccinale. Janvier 2016 : 122 pages.
 24. Brown E, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;(20):109-17.
 25. Lévy-Bruhl D, Fonteneau L, Vaux S, Barret A-S, Antona D, Bonmarin I, et al. Assessment of the impact of the extension of vaccination mandates on vaccine coverage after 1 year, France, 2019. *Euro Surveill*. 2019;
 26. Santé publique France. Bulletin de santé publique vaccination. [Internet]. 2019 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin->

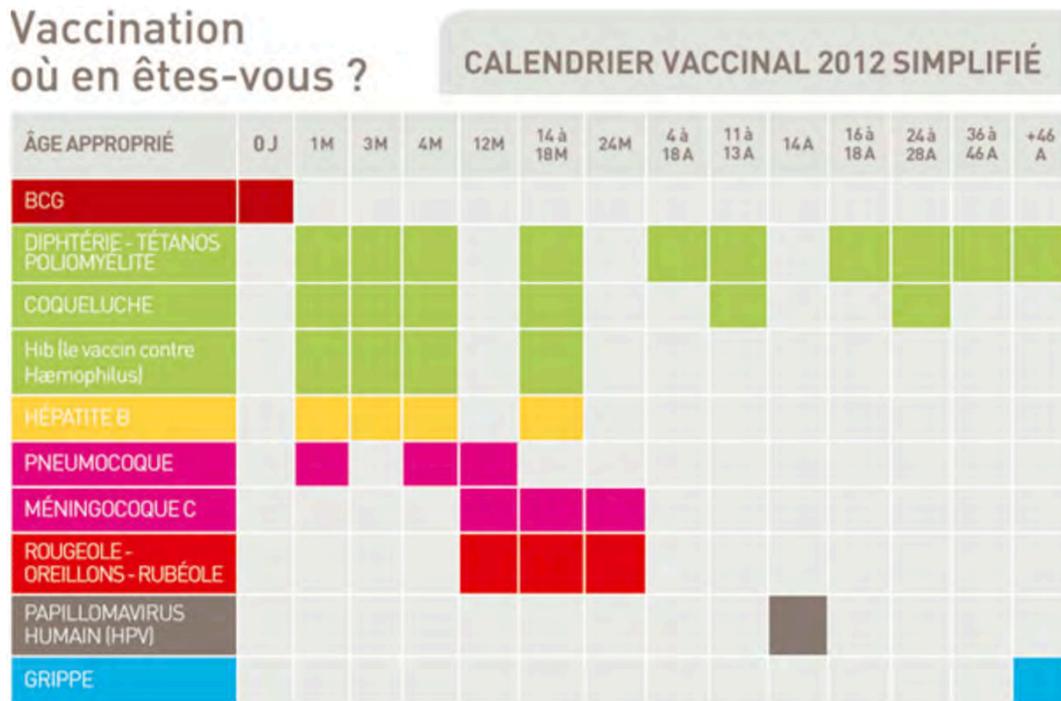
de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Bulletin-de-sante-publique-vaccination.-Avril-2019

27. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Journal officiel du 27 janvier 2016 : 103 pages.
28. Cohen R, Gaudelus J, Leboucher B, Stahl JP, Denis F, Subtil D, et al. Impact of mandatory vaccination extension on infant vaccine coverages: Promising preliminary results. *Med Mal Infect.* févr 2019;49(1):34-7.
29. Larson HJ, de Figueiredo A, Karafillakis E, Rawal M. State of Vaccine Confidence in the EU 2018. Luxembourg: London School of Hygiene and Tropical Medicine. [Internet]. 2018 [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vaccineconfidence.org/research/the-state-of-vaccine-confidence-in-the-eu-2018/>
30. Durrieu G, Jacquot J, Baudrin D, Mège M, Rousseau V, Bagheri H, et al. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux. *Therapies.* juin 2017;72(3):351-5.
31. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Premier rapport de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants d'âge compris entre 0 et 23 mois. État des lieux sur la période 2012-2017 précédant l'extension de l'obligation vaccinale et sur les premiers 6 mois de sa mise en œuvre. Juin 2019 : 47 pages.
32. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto Vaccini 2017 : la sorveglianza postmarketing in Italia. 2017 : 139 pages.
33. D'Ancona F, D'Amario C, Maraglino F, Rezza G, Ricciardi W, Lannazzo S. Introduction of new and reinforcement of existing compulsory vaccinations in Italy: first evaluation of the impact on vaccination coverage in 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 31 mai 2018 [cité 2 mars 2020];23(22). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1800238>
34. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.

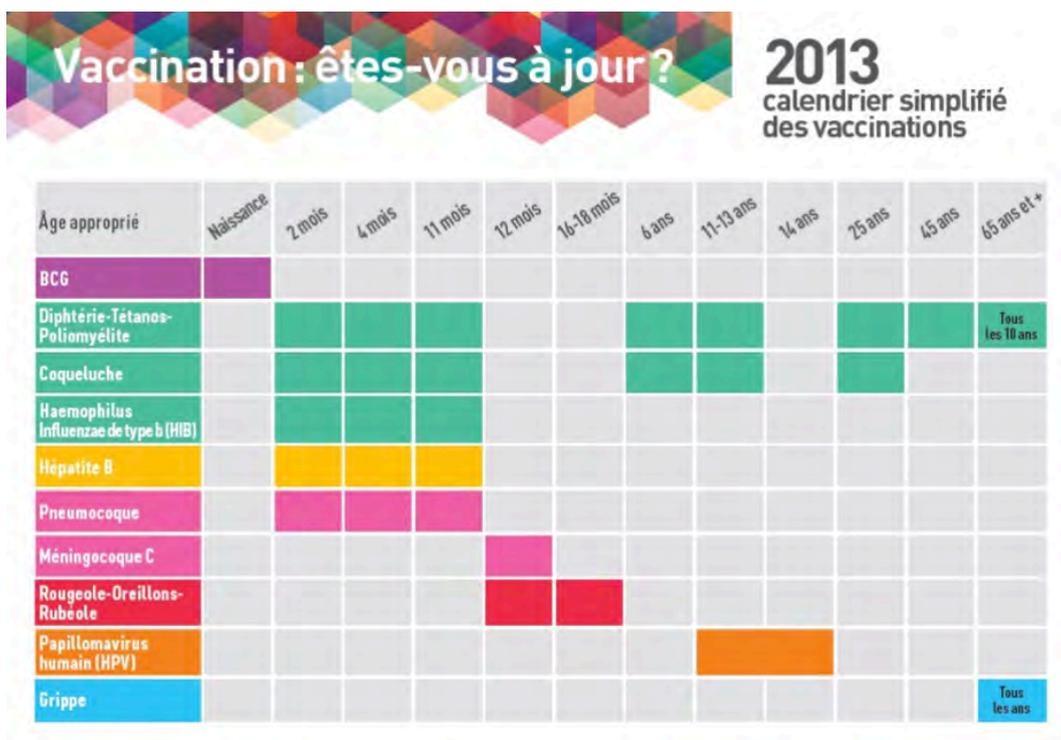
ANNEXES

I. Annexe 1 : Schéma vaccinal simplifié entre 2012 et 2013

Calendrier vaccinal de 2012



Calendrier vaccinal de 2013



II. Annexe 2 : Couverture vaccinale avant l'extension de l'obligation pour les vaccins déjà obligatoires en 2016 et ceux associés

Tableau concernant la couverture vaccinale

Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite et Coqueluche à l'âge de 24 mois, France, 2013-2016.

(Source : Direction de la recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques DRESS, Remontées des services de Protection Maternelle Infantile PMI – Certificats de santé du 24^{ème} mois. Traitement Santé Publique France)

	2013(%)	2014(%)*	2015(%)	2016(%)
DT primovaccination*	98,5	98,4	98,9	99,0
DT rappel**	91,0	-	96,7	96,1
Polio primovaccination*	98,5	98,4	98,9	99,0
Polio rappel**	91,0	-	96,7	96,1
Coqueluche primovaccination*	98,3	98,0	98,6	98,7
Coqueluche rappel**	90,3	-	96,3	95,8

Tableau concernant la couverture vaccinale

Haemophilus Influenzae b à l'âge de 24 mois, France, 2013-2016.

(Source : DRESS, Remontées des services de PMI – Certificats de santé du 24^{ème} mois. Traitement Santé Publique France) (%)

	2013	2014	2015	2016
Hib primovaccination*	97,5	97,3	98,0	98,0
Hib rappel**	88,4	-	95,7	95,1

III. Annexe 3 : Couverture vaccinale des vaccins recommandés avant l'extension de l'obligation

Tableau concernant la couverture vaccinale

Hépatite B « 3 doses » à l'âge de 24 mois, France, 2013-2016.

(Source : DRESS, Remontées des services de PMI – Certificats de santé du 24^{ème} mois. Traitement Santé Publique France) (%)

Année de collecte	2013	2014	2015	2016
Hépatite B " 3 doses "	81,5	83,1	88,1	90,0

Tableau concernant la couverture vaccinale

Rougeole, Oreillon, Rubéole (ROR) « 1 dose » et « 2 doses » à l'âge de 24 mois, France, 2013-2016.

(Source : DRESS, Remontées des services de PMI – Certificats de santé du 24^{ème} mois. Traitement Santé Publique France) (%)

Année de collecte	2013		2014		2015		2016	
	1 dose	2 doses						
ROR	90,3	74,5	90,6	76,8	90,5	78,8	90,3	80,1

Tableau concernant la couverture vaccinale

Méningocoque C à l'âge de 24 mois, France, 2013-2016.

(Source : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB de 2013 à 2014 puis Système National des Données de Santé SNDS de 2015 à 2016. Traitement Santé Publique France)

	24 mois
Au 31/12/2013	56,4%
Au 31/12/2014	64,0%
Au 31/12/2015	68,2%
Au 31/12/2016	70,0%

**Tableau concernant la couverture vaccinale « au moins 3 doses » à l'âge de 24 mois
par le vaccin pneumococcique conjugué, France, 2013-2016.**

(Source : DRESS, Remontées des services de PMI – Certificats de santé du 24^{ème} mois. Traitement Santé Publique France)

Année de collecte	2013	2014	2015	2016
3 doses à 24 mois	89,2%	89,3%	91,4%	91,8%

**Tableau concernant la couverture vaccinale
Grippe par saison et dans chaque groupe d'âge.**

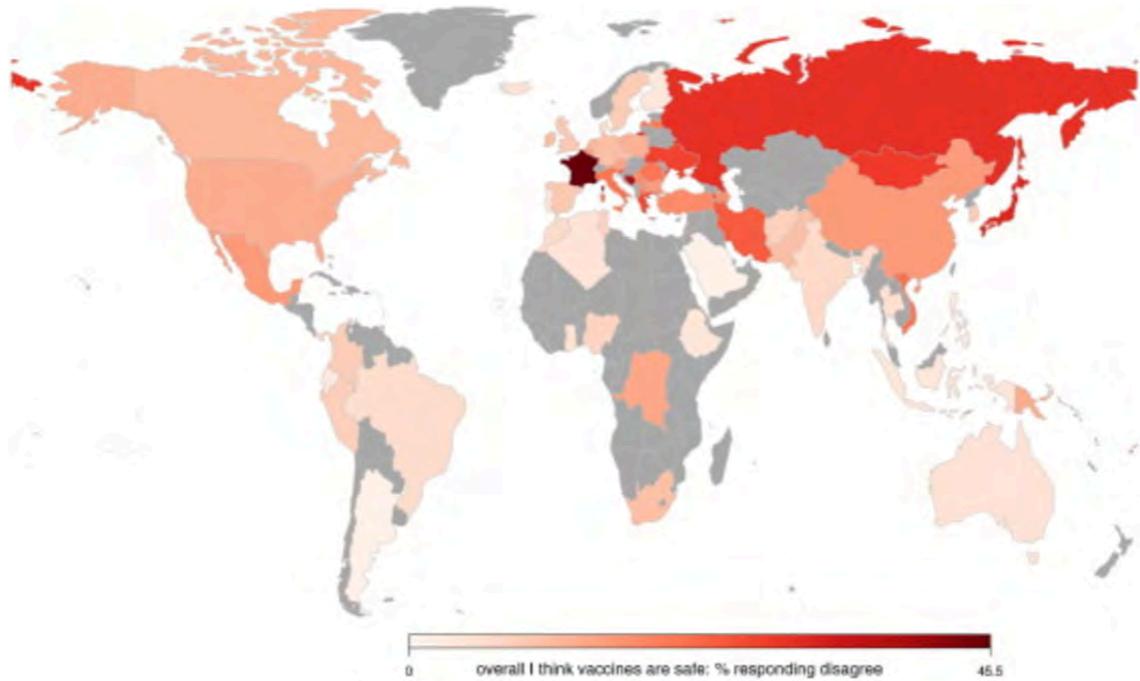
(Source : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés CNAMTS de hivers 2012-2013 à hivers 2015-2016 puis SNDS pour l'hiver 2016-2017. Traitement Santé Publique France)

Saison	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17
Moins de 65 ans à risque	39,1%	38,3%	37,5%	39,1%	28,7%
65 ans et +	53,1%	51,9%	48,5%	50,8%	50,0%
TOTAL	50,1%	48,9%	46,1%	48,3 %	45,7%

IV. Annexe 4 : Hésitation vaccinale dans le monde

Carte représentant l'hésitation vaccinale dans le monde

(Source : Larson et coll. 2016. *EBioMedicine*, 12, 295-301, *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey.*)



V. Annexe 5 : Exemple d'un « Brief Information Report »

Date Time: 12/06/18 18:08:08

Critère de sélection des cas

Informations générales	
Cas suspect	1
Critère de sélection de cas	1 (Total)
Statut	1 (Total)
Date de mise à jour	2018-06-12 18:08:08
Date de mise à jour de la dernière mise à jour	2018-06-12 18:08:08
Informations Produits	
NOM DU PRODUIT SUSPECT	PARASOL
Classification de produit	1 (Total)

Date Time: 12/06/18 18:08:08

Brief Information Report
Selection Criteria

Sort by :
AER Number

Date Time: 12/06/18 18:08:08

Brief Information Report
(Sort by AER Number)

AER Number	AER Summary	Patient	Suspect products	Concomitant products	Reactions	Date Reported
000048149	AER No. : 000048149 Country : FRA Received : 2018/12/06 SAR: 000048149 SOP No: 000048149	Sex: M Age: 40 Y	PARASOL TACTIC REACTION RAUVERG	Other symptoms	000048149 (000048149) Outcome : recovered Discharge date : 2018/12/06 Etiology : 000048149 Outcome : recovered Discharge date : 2018/12/06	

2 Deleted Record
Not Selected

Total number of AERs: <1>

VI. Annexe 6 : Dictionnaire des variables

VARIABLE	DESCRIPTION	TYPE	CODAGE
Deces	Décès en lien avec l'EI du médicament suspecté	Binaire : 1=oui ou 0=non	1,0
Declarant_Hop	Déclaration de l'EI effectuée par un professionnel de santé hospitalier	Binaire : 1=oui et 0=non	1,0
Declarant_Lib_(hors_MG)	Déclaration de l'EI effectuée par un professionnel de santé extrahospitalier et non médecin généraliste	Binaire : 1=oui et 0=non	1,0
Declarant_MG	Déclaration de l'EI effectuée par un médecin généraliste	Binaire : 1=oui et 0=non	1,0
Declarant_Patient	Déclaration de l'EI effectuée par un patient	Binaire : 1=oui et 0=non	1,0
Grave	EI grave selon la définition en pharmacovigilance	Binaire : 1=oui et 0=non	1,0
Patient_Sexe	Sexe du patient	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Support_Fax	Déclaration de l'EI effectuée par le moyen d'un fax	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Support_Lettre	Déclaration de l'EI effectuée par le moyen d'une lettre	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Support_Mail	Déclaration de l'EI effectuée par le moyen d'un e-mail	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Support_Portail	Déclaration de l'EI effectuée par le moyen du portail de pharmacovigilance	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Support_Site	Déclaration de l'EI effectuée par le moyen du site internet de l'ANSM	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Support_Tel	Déclaration de l'EI effectuée par le moyen d'un appel téléphonique	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Support_Visite	Déclaration de l'EI effectuée par le moyen d'une visite d'un des membres du service de pharmacovigilance	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
vaccin_grippal	Vaccin antigrippal	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
vaccin_professionnel	Vaccin réalisé dans le cadre d'une recommandation ou obligation professionnelle	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
vaccin_prophylactique	Vaccin prophylactique	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
vaccin_systématique	Vaccin systématique	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
vaccin_voyageur	Vaccin réalisé dans le cadre d'une recommandation ou obligation en lien avec une destination hors France métropolitaine	Binaire : 1=M et 0=F	1,0
Dpt_Declarant	Département où a été effectuée la déclaration	Qualitative	09,12,31,32,46,65,81,82
date_notification	Date de notification par le CRPV de l'EI	Date	dd/mm/yy
DDN	Date De Naissance du patient	Date	dd/mm/yyyy

VII. Annexe 7 : Données de notifications issues du recueil

Tableau des données de notifications 2016

CAS	nDoublet	Patient_Sex	SBE	Age	DDN	Deres	Gene	date_E	date_decls	debt_de_declaration	Origine_Portal	Origine_Mail	Origine_Tel	Origine_Ext	Origine_Site	Origine_Lettre	Declarant_M6	Declarant_Hop	Declarant_Patient	Declarant_Lib_Born_M6	Dpt_Declarant	vacsin_gripal	vacsin_wegueur	vacsin_professionnel
T0006006	1	F	0	34Y	23/08/1981	0	0	09/11/2015	06/01/2016	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	31	0	0	0
T0006015	1	M	1	1Y	21/02/2013	0	0	24/04/2016	14/01/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	65	1	0	0
T0006014	1	M	1	75Y	12/04/1940	0	0	10/12/2015	14/01/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T0006019	1	F	0	20Y	27/08/1995	0	0	12/05/2015	20/01/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T0006020	1	M	1	30Y	27/04/1985	0	0	15/05/2015	20/01/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T0006021	1	F	0	57Y	17/05/1958	0	0	13/11/2015	26/01/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T0006023	1	F	0	77Y	12/04/1938	0	0	16/01/2016	27/01/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T0006044	2	F	0	3M	05/11/2013	0	1	15/02/2014	25/02/2016	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006047	1	F	0	16Y	16/11/2001	0	0	08/07/2014	26/02/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006059	1	F	0	12Y	29/05/1999	0	0	04/02/2016	01/03/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006057	2	M	1	41Y	19/08/1974	0	1	24/12/2015	01/03/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006059	1	F	0	30Y	18/08/1985	0	0	29/01/2016	09/03/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006064	1	F	0	15Y	09/10/2000	0	0	24/02/2016	17/03/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006074	2	M	1	1Y	29/01/2015	0	1	28/02/2016	21/03/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006079	1	F	0	7Y	08/12/2008	0	0	07/03/2016	05/04/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T0006085	1	M	1	11M	27/04/2002	0	0	08/01/2013	18/04/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9	1	0	0	
T00061075	1	M	1	6Y	29/04/2000	0	0	21/04/2016	11/05/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00061076	1	F	0	12Y	01/01/2004	0	0	21/04/2016	11/05/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9	1	0	0	
T00061128	2	F	0	5M	07/12/2015	0	1	10/05/2016	19/05/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00061180	2	F	0	34Y	18/10/1977	0	1	01/01/2009	30/05/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T00061190	1	M	1	34Y	11/11/1981	0	0	07/05/2016	27/05/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00061237	1	F	0	14Y	30/11/2001	0	1	20/03/2016	02/06/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	1	0	0	
T00061296	1	F	0	13Y	16/04/2002	0	0	10/04/2016	10/06/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	1	0	0	
T00061333	1	M	1	17Y	10/02/1999	0	1	28/03/2016	16/06/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T00061536	1	M	1	37Y	29/09/1978	0	0	14/04/2016	12/07/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T00061546	1	M	1	40Y	14/01/2011	0	0	20/06/2016	12/07/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00061557	1	F	0	15Y	02/08/2000	0	0	07/04/2016	19/07/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	1	0	0	
T00061653	1	F	0	77Y	01/09/1938	0	1	15/06/2016	26/07/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82	1	0	0	
T00061675	1	F	0	45Y	16/07/1970	0	0	08/05/2016	27/07/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	12	1	0	0	
T00061738	2	M	1	74Y	12/02/1942	0	0	05/07/2016	09/08/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	0	0	0	
T00061736	1	F	0	11Y	05/02/2005	0	0	15/06/2016	09/08/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	46	0	0	0	
T00061974	1	M	1	72Y	28/05/1948	0	0	27/04/2016	08/09/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00061978	1	F	0	2Y	29/04/2014	0	1	26/04/2016	08/09/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	12	1	0	0	
T00061992	1	M	1	74Y	14/01/1942	0	0	04/07/2016	12/09/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T00062032	1	M	1	20Y	16/07/1996	0	0	04/08/2016	19/09/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	82	1	0	0	
T00062075	2	F	0	59Y	17/08/1956	0	0	01/04/2016	15/09/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	46	0	0	0	
T00062187	2	M	1	22Y	28/08/1993	0	0	20/08/2016	26/09/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	81	1	0	0	
T00062239	1	F	0	57Y	08/05/1959	0	1	20/07/2016	14/10/2016	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1	0	0	
T00062322	1	F	0	63Y	08/05/1953	0	0	09/04/2016	20/10/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	65	1	0	0	
T00062428	1	M	1	6Y	11/06/2000	0	0	14/10/2016	31/10/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00062522	2	F	0	4M	29/09/2016	0	1	09/08/2016	08/11/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00062555	1	F	0	60Y	01/04/1956	0	0	21/10/2016	15/11/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	46	0	0	0	
T00062597	2	M	1	40Y	02/09/1976	0	0	09/09/2016	08/11/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	82	0	0	0	
T00062669	2	F	0	32Y	12/01/1984	0	0	07/11/2016	29/11/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	46	0	0	0	
T00062720	1	F	0	48Y	27/01/1968	0	0	26/10/2016	29/11/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T00062721	1	M	1	74Y	14/12/1941	0	1	15/11/2016	02/12/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T00062722	1	M	1	71Y	27/01/1946	0	1	07/11/2016	09/12/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	0	
T00062735	1	F	0	76Y	13/11/1940	0	0	16/11/2016	06/12/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	65	0	0	0	
T00062894	1	F	0	44Y	12/04/1972	0	0	05/11/2016	06/12/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00063035	1	M	1	1Y	10/01/2015	0	0	13/10/2016	21/12/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	
T00063988	2	F	0	2M	02/12/2015	0	1	01/02/2016	29/12/2016	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	81	1	0	0	

Tableau des données de notifications 2017

CAS	nObwin	Patrn_Sexe	SBE	Age	DDN	Deccs	Gene	date_d	date_dct	date_dg_determination	Origine_Mail	Origine_Tel	Origine_Fax	Origine_Web	Origine_Web	Origine_Lettre	Declarant_MG	Declarant_Web	Declarant_Patient	Declarant_Lib_Web_MG	Dpt_Declarant	vacin_systematique	vacin_prophylactique	vacin_grippe	vacin_voyageur	vacin_professionnel
T00010120	1	M	1	68 Y	16/02/1948	0	1	12/12/2016	17/02/2017	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	31	0	0	1	0	0
T00010188	1	M	1	36 Y	05/05/1979	0	0	21/04/2016	31/02/2017	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	46	1	0	0	0	0
T00010266	1	F	0	57 Y	20/09/1959	0	0	22/01/2017	06/02/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	65	0	0	1	0	0
T00010267	1	M	1	67 Y	26/12/1950	0	0	22/01/2017	06/02/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	65	0	0	1	0	0
T00010284	1	M	1	35 Y	22/11/1981	0	0	09/01/2017	07/02/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	31	0	0	0	1	0
T00010319	1	M	1	11 Y	21/10/2004	0	1	22/05/2016	09/02/2017	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00010675	1	F	0	13 Y	29/04/2003	0	1	18/11/2016	27/03/2017	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00010702	2	F	0	2 M	09/01/2017	0	1	16/03/2017	04/04/2017	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	46	1	0	0	0	0
T00010756	2	M	1	3 M	10/11/2016	0	1	01/03/2017	06/04/2017	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	31	1	0	0	0	0
T00010992	1	F	0	38 Y	06/01/1977	0	1	01/11/2015	05/05/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	31	0	1	1	0	0
T00011057	1	M	1	11 Y	16/09/2005	0	0	15/03/2017	17/05/2017	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9	1	0	0	0	0
T00011125	1	M	1	30 Y	30/11/2012	0	0	07/01/2014	23/05/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	31	1	0	0	0	0
T00011148	1	F	0	40 Y	26/11/1975	0	1	22/02/2016	23/05/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	31	0	0	1	0	0
T00011218	2	F	0	40 Y	26/11/1975	0	1	12/12/2016	23/05/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	31	0	0	1	0	0
T00011265	1	M	1	1 Y	16/12/2015	0	0	16/01/2017	19/06/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	81	1	0	0	0	0
T00011353	1	M	1	44 Y	31/01/1972	0	1	01/02/2017	15/06/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	31	0	1	1	0	0
T00011459	1	F	0	30 Y	03/06/2006	0	0	03/05/2017	21/06/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00011510	2	F	0	5 M	06/09/2016	0	1	01/02/2017	03/07/2017	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00011588	1	F	0	22 Y	14/09/1994	0	0	17/06/2017	04/07/2017	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9	1	0	0	0	0
T00011592	2	M	1	5 M	13/03/2015	0	0	01/08/2015	05/07/2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	81	1	0	0	0	0
T00011593	1	F	0	1 Y	23/02/2013	0	1	01/03/2014	05/07/2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	81	1	0	0	0	0
T00011594	1	F	0	1 Y	10/04/2016	0	1	19/05/2017	05/07/2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	81	1	0	0	0	0
T00011595	1	F	0	2 Y	12/08/2011	0	1	01/05/2014	05/07/2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	81	1	0	0	0	0
T00011596	2	M	1	1 Y	14/05/2015	0	1	01/01/2017	05/07/2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	81	1	0	0	0	0
T00011674	1	M	1	11 Y	19/12/2005	0	0	30/06/2017	31/07/2017	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	81	1	0	0	0	0
T00011707	1	M	1	24 Y	01/08/1992	0	1	11/07/2017	28/08/2017	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00011749	1	M	1	6 Y	30/10/2010	0	0	22/08/2017	07/09/2017	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00011749	1	F	0	20 Y	01/01/1997	0	0	23/07/2017	30/09/2017	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	1	0	0	0
T00011794	1	M	1	79 Y	08/09/1934	0	1	05/12/2013	21/09/2017	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	31	0	0	1	0	0
T00011871	2	F	0	1 Y	02/11/2015	0	0	01/01/2017	26/09/2017	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00011916	1	M	1	6 Y	16/10/2010	0	0	07/09/2017	28/09/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	1	0	0	0	0
T00011965	1	F	0	6 Y	06/11/2010	0	0	09/10/2017	06/11/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	0
T00011966	2	M	1	2 Y	04/02/2015	0	0	21/07/2017	06/11/2017	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	12	1	0	0	0	0
T00011927	1	F	0	58 Y	25/09/1961	0	0	29/09/2017	07/11/2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82	0	1	0	0	0
T00011938	1	M	1	58 Y	21/05/1959	0	0	01/10/2017	07/11/2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82	0	1	0	0	0
T00011973	2	F	0	67 Y	26/01/1949	0	0	31/03/2016	13/11/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	31	0	0	0	0	0
T00012008	1	F	0	1 Y	10/09/2016	0	0	02/11/2017	17/11/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	1	0	0	0	0
T00012065	1	M	1	59 Y	28/08/1958	0	0	03/11/2017	21/11/2017	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	31	0	0	1	0	0
T00012111	1	F	0	25 Y	26/03/1990	0	0	15/10/2017	28/11/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	31	0	0	1	0	0
T00012132	1	M	1	27 Y	30/05/1990	0	0	08/10/2017	28/11/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	1	0	0
T00012125	1	F	0	6 M	05/04/2017	0	1	21/10/2017	13/12/2017	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	9	1	0	0	0	0
T00012161	1	F	0	86 Y	0	0	0	29/11/2017	15/12/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0	0	1	0	0
T00012164	1	M	1	60 Y	0	0	0	08/11/2017	15/12/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0	0	1	0	0
T00012194	2	F	0	41 Y	01/04/1975	0	0	01/02/2017	30/12/2017	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	31	0	0	1	0	0
T00012196	1	F	0	81 Y	13/09/1936	0	0	28/11/2017	30/12/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82	0	0	1	0	0
T00012197	1	F	0	42 Y	03/11/1975	0	0	28/11/2017	30/12/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82	0	0	1	0	0
T00012194	1	M	1	13 Y	09/07/2004	0	0	12/12/2017	29/12/2017	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	31	1	0	0	0	0

Tableau des données de notifications 2018

CAS	n-Douan	Préint_Sex	SEXE	Age	DIN	Décs	Crew	dtm_EJ	dtm_Accis	dtm_déclaration	Origine_Portal	Origine_Mail	Origine_Ht	Origine_Fin	Origine_Milit	Origine_Air	Origine_Lettre	Declarant_MG	Declarant_Shop	Declarant_Patient	Declarant_Lib_Proc_MG	Dpt_Declarant	secteur_informatique	secteur_graphique	secteur_gripal	secteur_voyage	secteur_professionnel
T000180073	1	M	1	8 M	07/03/2017	0	1	07/11/2017	10/07/2018	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018008	1	M	1	12 F	07/10/2018	0	1	31/10/2017	11/07/2018	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
T00018009	1	M	1	14 M	06/02/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018011	2	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018013	1	F	0	61 F	03/03/1956	0	1	18/11/2017	18/01/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018015	1	M	1	59 F	24/01/1967	0	1	30/11/2017	18/02/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018016	1	F	0	41 F	24/05/2010	0	1	27/11/2017	18/02/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018027	1	F	0	71 F	24/01/2006	0	1	20/11/2017	18/02/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018040	1	F	0	11 F	24/01/2006	0	1	03/10/2018	19/07/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018041	1	M	1	14 F	07/10/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018042	2	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018043	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018044	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018045	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018046	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018047	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018048	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018049	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018050	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018051	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018052	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018053	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018054	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018055	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018056	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018057	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018058	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018059	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018060	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018061	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018062	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018063	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018064	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018065	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018066	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018067	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018068	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018069	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018070	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018071	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018072	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018073	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018074	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018075	2	M	1	2 M	05/08/2018	0	1	05/08/2018	07/12/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018076	1	F	0	61 F	26/06/1953	0	0	27/11/2018	10/12/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018077	1	F	0	61 F	03/12/1951	0	0	23/11/2018	10/12/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018078	1	F	0	61 F	08/04/1942	0	0	25/10/2018	19/12/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018079	2	M	1	18 F	15/05/1979	0	1	15/05/1997	20/12/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018080	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018081	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018082	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018083	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018084	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018085	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018086	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018087	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018088	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018089	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018090	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/2017	15/06/2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T00018091	1	F	0	61 F	01/01/2018	0	1	15/06/201																			

VIII. Annexe 8 : Diagramme de répartition de l'âge et diagramme de répartition des délais de notification

Figure : Diagramme de répartition de l'âge des patients en 2016, 2017 et 2018

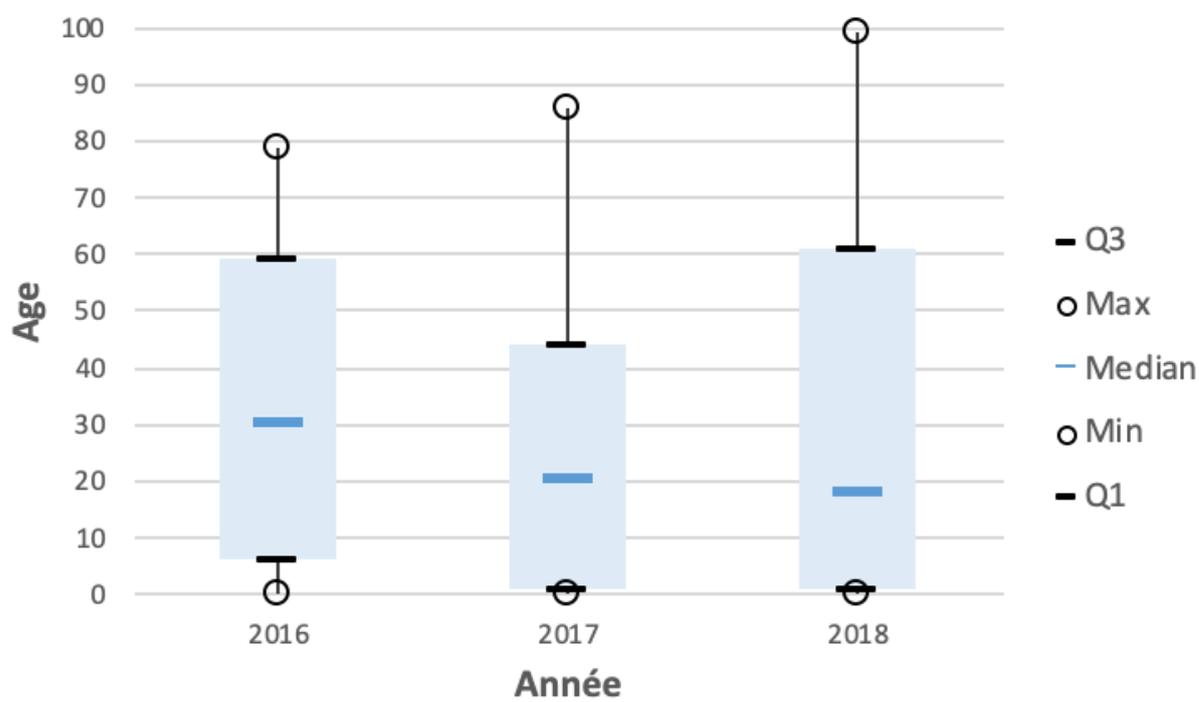
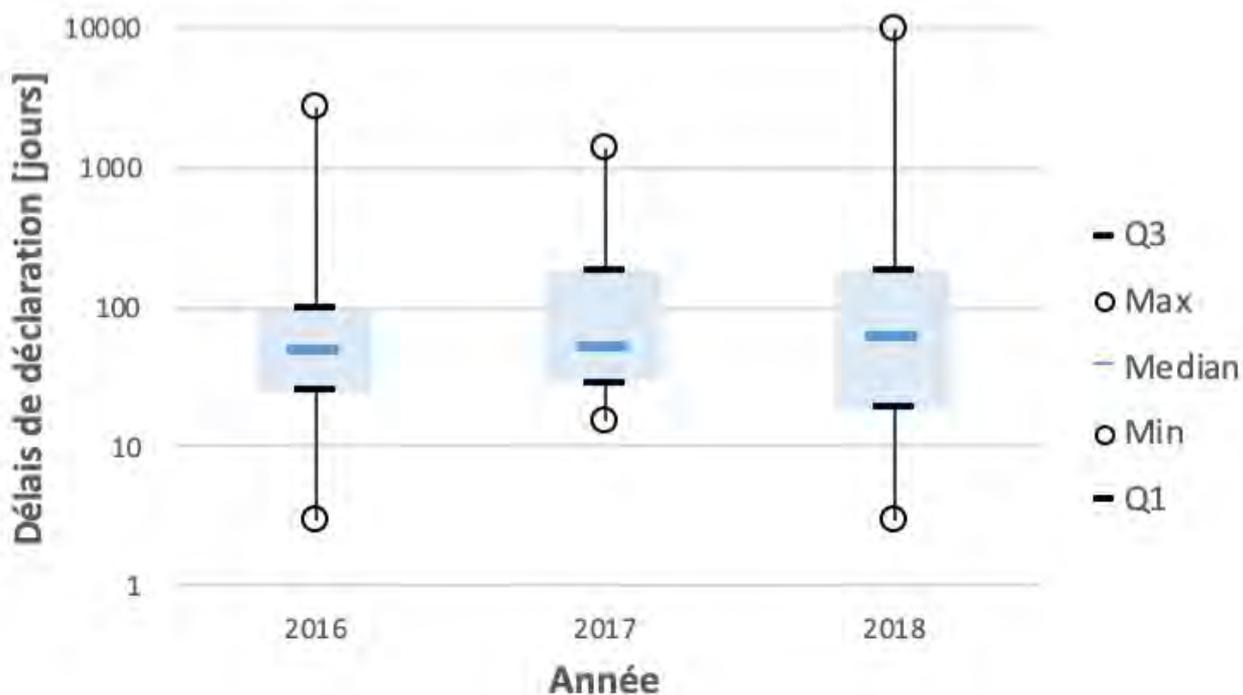


Figure : Diagramme de répartition du délai de notification en 2016, 2017 et 2018 (échelle logarithmique)



IX. Annexe 9 : Formulaire de déclaration en ligne pour les non professionnels de santé (signalement-sante.gouv.fr) capture d'écran et mettre date

Tous les champs avec un * sont obligatoires.

Vos informations personnelles

Vos informations personnelles permettront éventuellement de vous recontacter pour obtenir des compléments sur l'événement.

Nom *

Prénom *

Téléphone : vosre numéro sans espace 01XXXXXXXX

Adresse électronique * le courriel permettra de vous envoyer l'accusé de réception de votre déclaration.

Adresse postale :

Code postal / Commune *

Êtes-vous la personne ayant présenté les symptômes ? Oui Non

Informations sur la personne qui présente ou a présenté l'effet indésirable

Sexe * : M F

Date de naissance * jj / mm / aaaa

Antécédents médicaux : merci de nous indiquer tout élément nous permettant de mieux comprendre l'état de santé habituel (par exemple allergies, maladies récentes...)

Poids (réel ou estimé) : kg Vous pouvez préciser si besoin si il s'agit d'un poids en gramme ou en kg.

Taille (réelle ou estimée) : cm

S'agit-il d'une exposition professionnelle ? Oui Non Préciser le contexte d'exposition professionnelle éventuel dans le champ Autres informations.

La suite du formulaire concerne la description de l'événement et de ses conséquences. Tous les champs ne sont pas obligatoires, merci de compléter le maximum d'informations. Vous serez recontacté si besoin.

Médicament / vaccin concerné

Est-ce qu'il s'agit d'un vaccin ? Oui Non

Nom du médicament *

N° de lot :

Joindre un document : Par exemple : fichier, photographie... Png, jpeg, PDF maximum 10 Mo

Mode d'utilisation : Par exemple 1 cuillère par jour : 3 comprimés par semaine...

Posologie :

Début d'utilisation du médicament :

Fin d'utilisation du médicament :

Durée : par exemple pendant 3 jours, pendant 1 mois, depuis 2 ans.

Motif de l'utilisation du médicament : merci de préciser pour quelle maladie ou quel symptôme le médicament a été pris ?

Autres médicaments ou produits

Indiquez si vous prenez d'autres médicaments ou produits habituellement. Pour ajouter un médicament ou un produit, cliquez sur le +

Nom du ou des médicament(s) :

Nom du ou des produit(s) : Par exemple compléments alimentaires

Description de l'effet 1

Description de l'effet * : 8000 caractère(s) restant(s)

Date de survenue : JJ / MM / AAAA

Evolution * : -- Sélectionner une réponse --

Si l'évènement a généré d'autres effets indésirables, cliquez sur « Ajouter un effet »

+ Ajouter un effet

Conséquences de l'évènement indésirable

Autres informations : 8000 caractère(s) restant(s)

Prise en charge :

- Pas d'action
- Consultation médicale
- Passage aux urgences sans hospitalisation
- Passage aux urgences
- Intervention du SAMU/pompiers
- Hospitalisation

Gravité :

- Séquelle ou incapacité durable ou permanente
- Malformation ou anomalie liée à une exposition à un médicament avant la naissance
- Décès
- Aucune des situations citées ci-dessus

Coordonnées du professionnel de santé

Nom :

Prénom :

Courriel :

Téléphone :

Adresse :

Code postal / Commune :

Autres informations

Joindre un document (taille maximum 10 Mo) : 

exemples : photos, comptes-rendus, résultats d'analyses, ... tout document que vous jugez utile à l'évaluation de votre signalement

Does mandatory vaccination extension in infants modify the number of spontaneous vaccine adverse reaction reports?

Introduction : On 1st January 2018, mandatory vaccination for infants was extended from 3 to 11 vaccines, in France. Vaccination's negative image in the media led us to expect an impact on adverse drug reaction reporting. The main objective of the present study was to compare the number of spontaneous vaccine adverse reaction reports before and after mandatory vaccination extension. A secondary objective was to compare the characteristics of adverse reactions between the different periods then to identify factors involved in variations of spontaneous vaccine adverse reaction reports' number.

Methods : A query in the French Pharmacovigilance Database (FPVD) for Vaccine Adverse Reactions (VADR) spontaneously reported to Toulouse Regional Pharmacovigilance Center (RPVC) was performed between 1 January 2016 and 31 December 2018. Three periods were defined: 2016, 2017 and 2018 (mandatory extension year). Demographic (sex ratio and age) and VADR [seriousness, System Organ Classes (SOC)] characteristics were described. Number and characteristics of VADR from the three periods were compared using a Kruskal-Wallis test or a chi-square test (a Fisher test when the expected number was < 5).

Results : In this study, 192 VADR reports were assessed: 57 in 2016, 47 in 2017 and 88 in 2018. Among them, 68 (35.4 %) were "serious". A total of 107 women and 85 men, median age 20 years (min: 0.1; max: 99), were included. The most frequent SOCs involved were: general, skin and nervous system disorders. A significantly higher number of VADR was reported in 2018, compared to 2017 and 2016. There was no difference between 2016 and 2017. No differences were observed in the VADR characteristics.

Discussion/Conclusion : Our study shows that the number of VADR reports increased almost twice in 2018. However, no differences were found in the VADR characteristics between the periods. Even if the vaccination coverage increased, it doesn't seem it was the only explanation for such a VADR reporting increase.

Key Words : vaccines, adverse drug reactions, mandatory vaccination, spontaneous reports

Directeurs de thèse : Dr Jordan BIREBENT et Dr Geneviève DURRIEU

Discipline administrative : Médecine Générale

L'extension de l'obligation vaccinale a-t-elle modifié le nombre de notifications d'effets indésirables en pharmacovigilance ? Etude des données du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse

Introduction : Le 1er janvier 2018, l'obligation vaccinale a été étendue à de 3 à 11 vaccins en France. Face à la réticence vis-à-vis de la vaccination, nous pouvons nous attendre à un impact sur les notifications d'effets indésirables (EI). L'objectif principal de notre étude était de comparer le nombre de notifications concernant les vaccins avant et après l'extension de l'obligation. Notre objectif secondaire était de comparer les caractéristiques entre les années puis d'identifier les facteurs à l'origine des variations du nombre de notifications.

Matériel et méthode : Une requête a été réalisée sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) des notifications d'EI liés aux vaccins du CRPV de Toulouse du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018 inclus. Nous avons défini 3 périodes : 2016, 2017 et 2018 (année de l'extension de l'obligation vaccinale). Les caractéristiques démographiques (sexe, âge) et les caractéristiques des EI [gravité, System Organ Classes (SOC)] ont été décrites. Le nombre et les caractéristiques des notifications d'EI liés aux vaccins ont été comparés entre les 3 périodes. Nous avons utilisé les tests de Kruskal-Wallis et du Chi2 (test de Fisher en cas d'effectif < 5).

Résultats : Dans cette étude, 192 notifications ont été évaluées : 57 en 2016, 47 en 2017 et 88 en 2018. Parmi elles, 68 (35.4 %) étaient "graves". Au total 107 femmes et 85 hommes, d'âge moyen 20 ans (min: 0.1; max: 99), ont été inclus. Les SOC les plus fréquemment impliqués étaient : troubles généraux, affections cutanées et du système nerveux. Une augmentation statistiquement significative du nombre de notifications a été observée en 2018 comparée à 2016 et 2017. Aucune différence n'a été mise en évidence entre 2016 et 2017. Aucune différence significative entre les caractéristiques des notifications n'a été mise en évidence entre les années.

Discussion/Conclusion : Notre étude montre que le nombre de notifications d'EI liés aux vaccins augmente d'un rapport 2 en 2018. Cependant, nous n'avons pas identifié de facteur à l'origine de cette augmentation. Même si la couverture vaccinale augmente, elle ne semble pas seule à l'origine d'une telle augmentation.

Mots clés : vaccins, effets indésirables, obligation vaccinale, notification spontanée
