UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes : pour quoi ?

Présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2014 à 16H00
au Pôle Formation

Par Ludovic Bulcourt

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jacques Caron

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alain Durocher
Monsieur le Professeur Raymond Glantenet
Monsieur le Docteur Alain Bardoux
Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Alain Bardoux

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

AS : Aide Soignante

ATCD : Antécédents médicaux

BCB : Banque Claude Bernard

CARMI : Caisse Régionale de sécurité sociale des Mines

CDOM : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins

CRPV : Centre Régional/Régionaux de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CISS : Collectif Inter associatif Sur la Santé

DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

ED : Enseignement dirigé

EIM : Effet indésirable médicamenteux

EMA : Agence Européenne du Médicament

FMC : Formation Médicale Continue

HAS : Haute Autorité de Santé

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MG : Médecin Généraliste

OMEDIT : Observatoire du Médicament des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SASPAS : Stage Autonome en Soins Primaires Ambulatoires Supervisé

UPL : Unité Pédagogique Locale

Table des matières

I. INTRODUCTION 16

II. GENERALITES 18

A. La pharmacovigilance en France 18

1. Définitions 18
2. Aspect réglementaire 19
   a) Qui déclare ? 19
   b) A qui déclarer ? 19
      (1) La voie privée 19
      (2) La voie institutionnelle 20

B. La sous-déclaration 22

1. Quelques chiffres chez le médecin généraliste 22
2. Les causes de sous-notification 24
3. Des pistes d'amélioration 24

C. La formation des médecins généralistes à Lille 25

III. MATERIEL ET METHODE 26

A. Recrutement des médecins généralistes 26

1. Zone géographique du recrutement 26
2. Le mode de recrutement 26

B. Questionnaire d'identification des médecins recrutés 29

C. Formation des médecins à la pharmacovigilance 29

D. Le recueil des EIM 31

E. Questionnaire de retour d'expérience 32

F. Analyse des résultats 33

IV. RESULTATS 34

A. Identification des médecins recrutés 34

B. Résultats de l'expérience 35

1. Description des EIM non déclarés 36
2. Qui signale les EIM ? 43
3. Gravité et fréquence des EIM relevés 44

C. Résultat du questionnaire de retour d'expérience 46

V. DISCUSSION 51

A. Critique de la méthode 51

1. Les points forts 51
2. Les points faibles 51

B. Analyse des résultats de l'étude 52

1. Identification de la population de l'étude 52
2. Les résultats de l'expérience 53
   a) Les EIM relevés 53
   b) Les cas non déclarés au CRPV 54
   c) Les sources d'information 55

C. Le questionnaire de retour d'expérience 56

D. Perspectives 57

VI. CONCLUSION 60

VII. BIBLIOGRAPHIE 61

VIII. ANNEXES 67

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des CRPV en France [23]..... 20
Figure 2 : Origine des notifications d'EIM receuillies par les CRPV [14]..... 23
Figure 3 : Le carré de White [26]..... 23
Figure 4 : Répartition géographique des médecins recrutés 28
Figure 5 : Nombre de déclaration faites par les médecins avant l'expérience..... 35
Figure 6 : Médicaments incriminés par classe thérapeutique 37
Figure 7 : Répartition des EIM dans les troubles du système immunitaire 41
Figure 8 : Répartition des EIM dans les troubles du système nerveux 42
Figure 9 : Répartition des EIM dans les troubles gastro-intestinaux..... 42
Figure 10 : Source d'information de l'EIM 43
Figure 11 : Gravité des EIM relevés..... 44
Figure 12 : Fréquence des EIM relevés 44
Figure 13 : Proposition d'amélioration du taux de notification..... 50
Figure 14 : Modèle de satisfaction des besoins. D'après Herdeiro [43]..... 59

Liste des tableaux

Tableau I : Estimation de la sous-notification chez les MG. D'après L. Hazell [24] ..22

Tableau II : Lieux d'exercice et activités auprès des internes des médecins.....28

Tableau III : Classes thérapeutiques des médicaments incriminés 37

Tableau IV : Classes pharmacologiques des médicaments incriminés 38

Tableau V : Identification des types d'EIM 41

Tableau VI : Identification des EIM qui auraient du être déclarés 45

Tableau VII : L'absence de déclaration, les raisons.....46

Tableau VIII : Evaluation qualitative de la formation de début d'expérience.....46

Tableau IX : Evaluation qualitative des outils d'aide à la déclaration.....47

Tableau X : Evaluation qualitative de l'influence de l'expérience.....47

Tableau XI : Evaluation qualitative de l'assiduité des médecins 48

Tableau XII : Evaluation qualitative de la satisfaction des médecins 48

Tableau XIII : Evaluation qualitative de l'importance de la pharmacovigilance.....49

Tableau XIV : Rôle du médecin généraliste dans la pharmacovigilance 49

Tableau XV : Synthèse des autres propositions d'amélioration 50

Tableau XVI : Comparaison des classes thérapeutiques mis en cause 53

Tableau XVII : Comparaison des EIM relevés 54

RESUME

Contexte : La sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux est un problème important en pharmacovigilance et de nombreuses études sur le sujet montre une faible participation des médecins généralistes.

Méthode : Dix-huit médecins généralistes ont, pendant 1mois, relevé tous les effets indésirables médicamenteux qu'ils observaient dans leur pratique. Ils avaient tous reçu en amont une formation pratique sur le sujet. A la fin de l'étude, un questionnaire de retour d'expérience leur a été soumis. Pour l'analyse des résultats, nous avons utilisé une méthode statistique descriptive, avec pour chaque variable qualitative, un calcul de l'effectif et de la fréquence de chaque modalité que peut prendre la variable étudiée et pour chaque variable quantitative, le calcul de la moyenne et de l'écart-type.

Résultats : Sept médecins avaient déjà reçu une formation sur la pharmacovigilance avant l'expérience, seuls 4 estimaient celle-ci suffisante. La moitié des médecins avaient fait une déclaration de pharmacovigilance auparavant. Durant l'étude, 242 effets indésirables ont été rapportés, mais seulement 2 EIM ont été déclarés au CRPV de Lille. Les médicaments les plus fréquemment incriminés étaient les antibiotiques (16,6%) et les EIM les plus relevés étaient des troubles gastro-intestinaux (37,1%). Dix-huit EIM identifiés par les médecins auraient du être déclarés : 6 effets médicalement significatifs, 11 non connus et non graves et 1 cas grave. La formation axée sur l'aspect pratique a été bien accueillie. Plusieurs pistes d'amélioration sont ressorties de notre étude comme la formation, la déclaration simplifiée, utiliser des voies non papier, agir auprès de l'industrie et améliorer les rapports entre médecins et le CRPV.

Conclusion : Les médecins généralistes observent très majoritairement des effets indésirables connus et non graves. Leur formation devrait se concentrer sur l'aspect pratique de la déclaration et sur l'intérêt de déclarer les cas non connus non graves et médicalement significatifs.

I. INTRODUCTION

Ces dernières années, la pharmacovigilance a souvent fait la une de l'actualité, notamment avec l'affaire Médiator® ou la polémique récente sur les pilules de 3ème et 4ème génération [1], l'affaire du furosémide Teva® [2] ou encore le livre des Professeurs Even et Debré paru en 2012 : « Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux » qui remet en cause de nombreuses thérapeutiques [3].

En parallèle, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a édité une liste de 89 médicaments ou classes thérapeutiques sous surveillance en janvier 2011 [4]. Sur cette liste figurait des thérapeutiques utilisées quotidiennement par de nombreux patients comme le tramadol et la dompéridone. Cette liste a depuis évolué et comporte désormais 30 médicaments ou classes thérapeutiques sous surveillance renforcée [5]. La différence avec la liste initiale s'explique par la suspension ou par le reclassement de certains produits dans des rubriques spécialement dédiées. Les vaccins et les médicaments psychotropes (exemple du tramadol) sont maintenant soumis à un plan de surveillance spécifique [6 ; 7] et 27 médicaments sont suivis dans le cadre d'un plan de gestion des risques (Pradaxa®, Januvia®/Janumet®, Valdoxan®…) [8].

Tous ces événements ont amené un sentiment de méfiance grandissant des patients envers les médicaments mais également envers les professionnels de santé. Le baromètre annuel sur le droit des malades publié par le Collectif Inter associatif Sur la Santé (CISS) en 2011 révèle que l'affaire Médiator® aurait affecté la confiance de 66% des français envers l'industrie pharmaceutique et de 44% des français envers le corps médical [9]. Le baromètre 2012 confirme la tendance et présente des résultats similaires (61% pour l'industrie pharmaceutique et 42% pour le corps médical) [10].

De leur côté, certains professionnels de santé estiment que l'attitude des pouvoirs publics et de l'ANSM concernant la sécurité des médicaments est excessive. L'exemple des pilules de 3ème et 4ème génération semble leur donner raison : l'ANSM a recommandé l'utilisation des pilules de 2ème génération, moins à risque thromboembolique que les pilules de 3ème et 4ème génération mais n'a pas été suivie par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a confirmé le 22 Novembre

2013 son avis positif sur les pilules de 3ème et 4ème génération et ne propose pas de recommandations hiérarchisées pour l'usage des différents contraceptifs [11]. Selon un rapport de la Direction des Etudes et Statistiques du Ministère de la Santé (Drees), le nombre d'IVG aurait augmenté de 4,7% en 2013 [12]. Ainsi, malgré des données scientifiques évidentes sur lesquelles s'étaient appuyé l'ANSM, sa crédibilité, dans un contexte déjà sensible, a été discuté et son rôle difficile à faire comprendre aux professionnels de santé dans cette affaire.

Toutes ces affaires mettent en exergue un problème commun de non circulation des informations entre les professionnels de santé et les autorités en ce qui concerne le risque médicamenteux. Depuis des années, les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) mettent en avant une sous-déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) par les professionnels de santé, qui gêne pour permettre une évaluation ou la mise en évidence du risque médicamenteux. Selon une étude réalisée à Bordeaux en 1997, seulement 1 effet indésirable sur 24 443 était déclaré par les professionnels de santé [13]. Les médecins généralistes sont principalement mis en cause dans cette sous-notification, n'étant à l'origine que de 7% des EIM déclarés aux CRPV en 2007 [14]. Différents freins à la déclaration ont été mis en évidence chez les médecins généralistes [15], notamment l'existence d'un défaut de formation et d'information des médecins. Des solutions ont été proposées pour améliorer les déclarations, par exemple l'utilisation de fiches de déclaration simplifiées [16]. Mais peut-on réellement limiter le problème de la sous-déclaration à un manque de formation ou au caractère trop complexe de la déclaration ? En pratique, quels EIM peut-on rencontrer en médecine générale ?

L'objectif de ce travail sera dans un premier temps d'identifier les types d'EIM observés par les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne, puis dans un second temps, d'étudier si la formation des médecins et la mise à disposition d'outils simplifiés peuvent améliorer les déclarations en pharmacovigilance.

Après une présentation rapide du système de pharmacovigilance français, du problème de la sous-déclaration des EIM et de la formation des médecins généralistes sur le sujet, seront présentés les résultats de l'étude et les perspectives d'amélioration des déclarations en pharmacovigilance.

II. GENERALITES

A. La pharmacovigilance en France

1. Définitions

Le Code de la Santé Publique (CSP) définit la pharmacovigilance comme « le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant » [17]. La pharmacovigilance repose essentiellement sur [17]:

- le recueil des EIM,
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations,
- l'analyse et la gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments,
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies,
- la prise de mesures correctives,
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament vers les professionnels de santé et le public,
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

L'effet indésirable se définit par une réaction nocive et non voulue à un médicament. Il sera qualifié de grave s'il est létal, engage le pronostic vital, entraîne une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, provoque ou prolonge une hospitalisation, ou se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale. L'EIM sera inattendu si sa nature, sa sévérité ou son évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament incriminé [18]. Le mésusage d'un médicament correspond à son utilisation intentionnelle et inappropriée, non conforme à l'AMM ou à des

recommandations de bonnes pratiques. L'abus se définit par un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique d'un médicament, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives. Le surdosage est pour finir l'administration d'une quantité de médicament, par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP [18].

2. Aspect réglementaire

La pharmacovigilance s'appuie sur une base législative et réglementaire européenne et nationale : règlements, directives, lois, décrets, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté.

a) Qui déclare ?

L'article R. 5121-161 du CSP précise que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes ou pharmaciens doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont ils ont connaissance, au CRPV. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer les EIM [19].

b) A qui déclarer ?

Il existe 2 voies de déclaration possibles pour les professionnels de santé : la voie privée avec la déclaration de l'EIM au laboratoire commercialisant le médicament incriminé ou la voie institutionnelle avec la déclaration de l'EIM à un CRPV ou directement à l'ANSM.

(1) La voie privée

Les entreprises pharmaceutiques peuvent recevoir les signalements d'EIM de la part des professionnels de santé. Lors d'un signalement, le laboratoire concerné envoie au déclarant un dossier exhaustif que celui-ci doit remplir et lui ré adresser le plus rapidement possible. Le dossier permet de recueillir le maximum d'information

sur les circonstances d'apparition de l'EIM (autres traitements associés, antécédents médicaux (ATCD) du patient, pathologie concomitante…) et a pour but d'incriminer ou non le médicament. Le laboratoire est dans l'obligation de déclarer l'EIM par voie électronique à la base de données européenne Eudravigilance :

- Au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information pour un EIM grave suspecté,
- Dans les 90 jours suivant la réception de l'information pour un EIM non grave suspecté [20].

Les entreprises pharmaceutiques doivent également soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (Periodic Safety Update Report (PSUR)) à l'ANSM contenant notamment une mise à jour de l'ensemble des informations recueillies au niveau mondial sur la sécurité d'emploi du médicament [21].

(2) La voie institutionnelle

Le professionnel de santé peut déclarer, via un imprimé cerfa disponible sur le site de l'ANSM (annexe 1) ou sur papier libre, un EIM au CRPV de sa région ou directement à l'ANSM [22]. Il existe 31 CRPV répartis sur tout le territoire (Fig. 1). L'obligation de déclaration décrétée par la loi concerne cette voie institutionnelle.

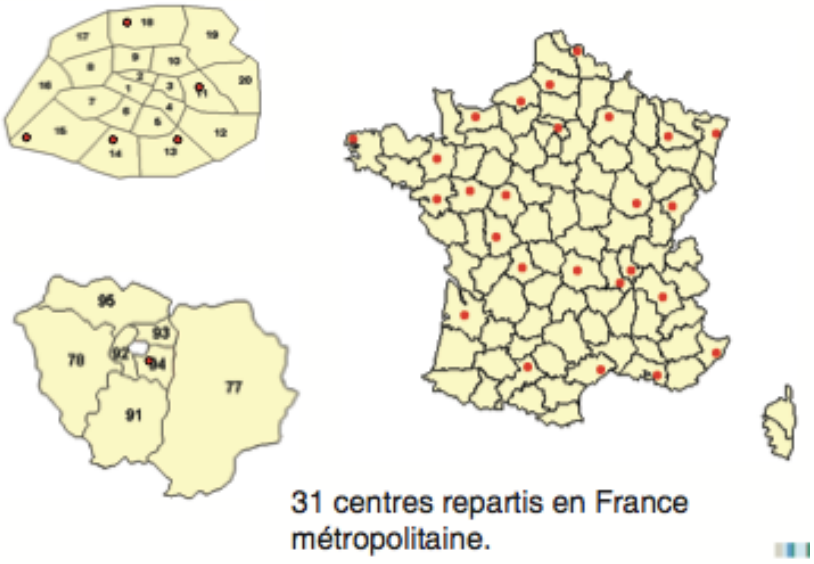


Figure 1 : Répartition des CRPV en France [23]

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- Identité du déclarant,
- Patient identifiable,
- Produit suspecté (avec le numéro de lot si médicament dérivé du sang),
- Nature de l'EIM.

En pratique, pour être évalué correctement, la déclaration doit inclure des informations plus précises sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc...), sur l'ensemble des médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc...) et sur l'EIM (description, date d'apparition, évolution etc...). Le déclarant peut envoyer avec la déclaration des copies de compte-rendu d'hospitalisation, courriers médicaux, examens complémentaires, tout ce qu'il jugera utile à l'investigation [22].

Les CRPV peuvent recontacter les déclarants pour obtenir des informations complémentaires. La déclaration initiale pourra être complétée car il s'agit d'un dossier évolutif dans le temps. Les mêmes contraintes administratives de transmission de l'information aux autorités de santé française et européenne leur sont imposées.

Le CRPV de Lille propose également une fiche de déclaration de pharmacovigilance simplifiée (Annexe 2). Ils prennent aussi les déclarations par téléphone et par mail pour faciliter au maximum les démarches pour les professionnels de santé.

Le principal acteur de la pharmacovigilance est le déclarant (professionnel de santé ou patient). Sans les notifications d'EIM des professionnels de santé ou des patients, le système ne peut fonctionner correctement. Les affaires récentes de pharmacovigilance ont montré combien il était important de sensibiliser les professionnels de santé au problème de la sous-notification des effets indésirables.

B. La sous-déclaration

La sous-déclaration des EIM a un impact sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des thérapeutiques mises sur le marché. Cet impact est d'autant plus grand que la notification spontanée constitue l'un des seuls outils validés permettant la détection d'un signal de pharmacovigilance.

1. Quelques chiffres chez le médecin généraliste

On constate en France comme à l'étranger une importante sous-notification des EIM de la part des médecins généralistes. Une revue de la littérature parue en 2006 dans Drug Safety, reprenant les résultats de plusieurs études européennes, montre une sous-notification entre 36% et plus de 99%, avec une médiane à 95% [24]. La sous-notification serait moindre lors de la mise en évidence d'un EIM grave ou secondaire à des médicaments récemment commercialisés [13 ; 24].

Tableau I : Estimation de la sous-notification chez les MG. D'après L. Hazell [24]

Etude	Pays	Type d'EIM	Nb d'EIM déclaré	Nb d'EIM identifiés	Sous-notification (%)
Heeley et al.	Angleterre	Tous	376	4211	91
		grave	27	51	47
Lewis et al.	Allemagne	Non grave	894	1389	36
Lacoste-Roussillon et al.	France	grave	328	6236	95
Alvarez et al.	Espagne	Tous	1	1144	>99
Martin et al.	Angleterre	Tous	275	3045	91
Moride et al.	France	Tous	1	24433	>99
		Grave	1	6123	>99
Montastruc et al.	France	Tous	1	2937	>99
Fletcher	Angleterre	Tous	202	12093	98
Lumley et al.	Angleterre	Tous	35	576	94
		Grave	2	10	80

On retrouve le même constat dans les études institutionnelles. Le rapport d'activité sur la pharmacovigilance édité par l'ANSM en juillet 2008 indique qu'en 2007, sur les 22 097 effets indésirables déclarés aux CRPV, 7% seulement provenaient des médecins généralistes [14] (Fig. 2).

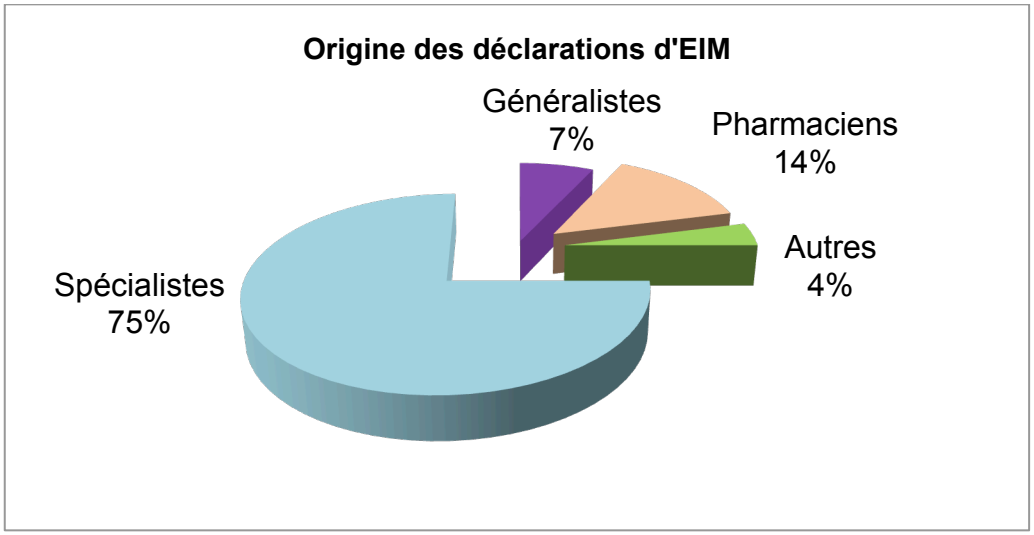


Figure 2 : Origine des notifications d'EIM receuillies par les CRPV [14]

Les notifications d'EIM proviennent surtout des médecins spécialistes alors que si on regarde les théories sur l'écologie des soins médicaux développées par le carré de White (Fig. 3), la majorité des problèmes de santé (prescriptions et suivi) sont gérés par des médecins généralistes [25 ; 26].

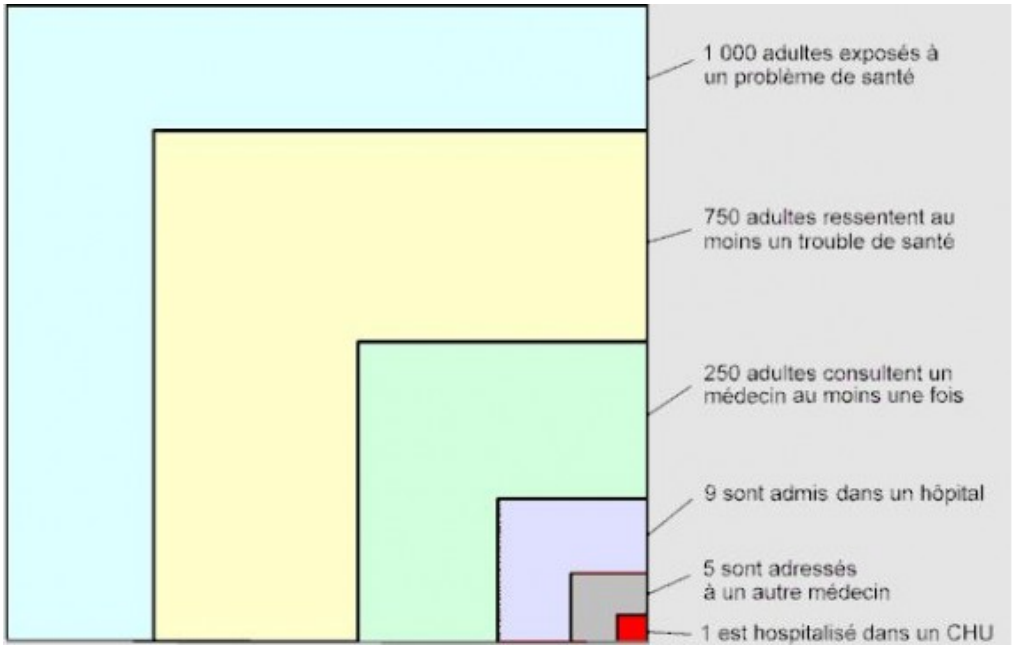


Figure 3 : Le carré de White [26]

2. Les causes de sous-notification

Plusieurs études ont été réalisées en Europe pour comprendre les causes de la sous-notification. Une des causes mise en évidence est la difficulté qu'ont les professionnels de santé à établir avec certitude la relation entre l'EIM constaté et le médicament incriminé [27 ; 28]. Il est pourtant préférable de signaler, même un soupçon, et de générer une alarme dans l'intérêt de la protection du patient. En France, ce n'est pas aux médecins de faire la preuve de la responsabilité du médicament mais aux CRPV, après déclaration, d'en faire l'analyse selon une méthode d'imputabilité précise [29]. Le caractère anodin ou connu de l'EIM est aussi mis en avant pour expliquer les sous-déclarations [28], même si leur déclaration est devenue obligatoire depuis 2011. L'ignorance sur le système de pharmacovigilance, le manque de temps et les lourdeurs administratives freinent également les déclarations [30]. Plus étonnant, certains médecins sont indifférents à la pharmacovigilance, persuadés qu'un cas observé par un seul médecin ne peut pas faire évoluer l'état des connaissances [30].

3. Des pistes d'amélioration

Pour améliorer les déclarations d'EIM, le patient a été intégré au système de pharmacovigilance. Depuis 2008, les patients peuvent déclarer directement un EIM à l'ANSM ou via une association de patient agréée un EIM [19]. Ils disposent de formulaires proches de celui des professionnels de santé. Une étude pilote réalisée par l'ANSM entre septembre 2006 et aout 2007 a permis de récolter 200 déclarations d'EIM, essentiellement graves et connus. Les patients, aidés par des associations, peuvent donc fournir des données de tolérance sur les médicaments, essentiellement sur le retentissement sur la vie quotidienne. Au Danemark, en 2006, 11% des déclarations provenaient des patients. Fait intéressant, ils ont notifié des EIM différents par rapport aux professionnels, essentiellement de type « trouble du système nerveux » [31]. Cette solution a quand même ses limites. Dans l'étude réalisée par l'ANSM, 27% des déclarations reçues étaient inutilisables car incomplètes ou illisibles [32]. Les patients perçoivent également différemment les

risques liés aux EIM et aux médicaments. Une étude française réalisée en 2002 montre que pour les patients, les médicaments les plus à risque sont les somnifères, l'aspirine arrivant en dernier sur la liste alors que pour les professionnels de santé, les anticoagulants arrivent en tête [33].

Simplifier le mode de déclaration des EIM est également envisagé pour améliorer les déclarations. Le travail de Sanglier [16] réalisé en 2007, a montré que l'utilisation d'une fiche de déclaration simplifiée (papier ou informatique) pouvait augmenter le nombre de déclaration de pharmacovigilance.

C. La formation des médecins généralistes à Lille

A la faculté de médecine de Lille, la pharmacovigilance est abordée brièvement pendant les cours de pharmacologie du second cycle des études médicales. Il est expliqué aux étudiants que les médicaments peuvent avoir des effets iatrogènes et qu'il faut alors déclarer les EIM. Les méthodes de déclaration et les CRPV ne sont pas abordés. Il n'y a aucun ED consacré à la pharmacovigilance lors du DES de médecine générale. Certains hôpitaux périphériques, comme le Centre Hospitalier de Valenciennes, proposent une formation en pharmacovigilance aux internes. Cette formation consiste à expliquer l'importance des déclarations des EIM aux médecins de la structure hospitalière et propose l'aide des internes en pharmacie hospitalière pour les réaliser, les médecins n'apprenant donc pas à déclarer eux-mêmes. Le manque de formation en pharmacovigilance des médecins généralistes ressort également dans d'autres travaux de thèse réalisés à Lille [15].

III. MATERIEL ET METHODE

A. Recrutement des médecins généralistes

L'investissement personnel demandé à chaque médecin dans la réalisation de ce travail est important, ce qui a compliqué le recrutement. Les médecins qui acceptaient de participer devaient s'engager à :

- répondre à un questionnaire les décrivant eux et leur activité,
- recevoir par mes soins une formation d'environ 20 minutes sur la pharmacovigilance,
- déclarer tout EIM grave ou non connu au CRPV et noter tous les EIM observés sur une période d'un mois,
- répondre à un questionnaire de retour d'expérience.

L'objectif de recrutement a été fixé à une vingtaine de médecins, installés en libéral (pas de remplaçants). Le temps de travail estimé par médecin était de moins de 2h, réparti sur un mois (recueil EIM, déclaration, formation et questionnaires compris).

1. Zone géographique du recrutement

D'un point de vue géographique, le recrutement s'est limité aux médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais. Cette zone permettait d'inclure tous mes lieux de remplacement.

2. Le mode de recrutement

On estime le taux de réponse des médecins généralistes à une étude entre 5 et 8% quand ils ne font pas parti d'un réseau, 20 à 30% si ils font parti d'un réseau (collège d'enseignants, associations FMC…) [35]. Ce travail de thèse demandait une grande implication des médecins, un recrutement au hasard n'aurait donc rien donné. Les médecins contactés pour participer sont des connaissances personnelles

(médecins remplacés, amis), des connaissances de ma famille ou de mon directeur de thèse.
Le groupe de médecins qui a accepté de participer s'est finalement composé :

- de 13 médecins remplacés ou de leurs associés avec qui j'entretenais de bonnes relations (sur 14 médecins contactés)
- de 5 médecins, contactés par mon directeur de thèse : lui-même, ses 2 associés (où j'avais réalisé mes stages de N1 et SASPAS) et 2 autres médecins maître de stage.

Nous avions également contactés :

- 10 autres médecins, connaissance de mon directeur de thèse et maître de stage. 2 n'ont pas répondu et les autres ont tous refusé, invoquant généralement un manque de temps ou parfois des problèmes personnels,
- 4 médecins généralistes de la CARMI, connaissance d'un ami kinésithérapeute de la CARMI, qui ont tous refusé,
- 2 autres médecins proches de mon entourage familial qui ont également refusé.

Sur 36 médecins généralistes contactés pour participer à ce travail, 18 ont acceptés. Il a fallu parfois parler plusieurs fois à un même médecin pour le convaincre. Les freins à la participation étaient essentiellement un problème de temps. La situation s'est débloquée une fois qu'un premier médecin avait fini son étude. Son retour d'expérience a rassuré ses confrères qui ont finalement accepté de participer.

Les médecins recrutés dans mon cercle de remplacement m'ont tous précisé qu'ils avaient accepté pour me rendre service et auraient certainement refusé de participer pour un inconnu.

Le recrutement a pris 4 mois, seulement 2 médecins ont rejoint l'étude sur le dernier mois. L'objectif de 20 médecins n'a pu être atteint, faute de temps et de nouveaux médecins à contacter.

Tableau II : Lieux d'exercice et activités auprès des internes des médecins

Ville	Bruay sur Escaut	Aubry du Hainaut	Mortagne du Nord	Feignies	Cousolre	Maubeuge	Caudry	Béthune	
Maître de Stage	0	0	0	1	1	3	0	0	5
Sans lien avec la faculté	6	4	1	0	0	0	1	1	13
Total	6	4	1	1	1	3	1	1	18

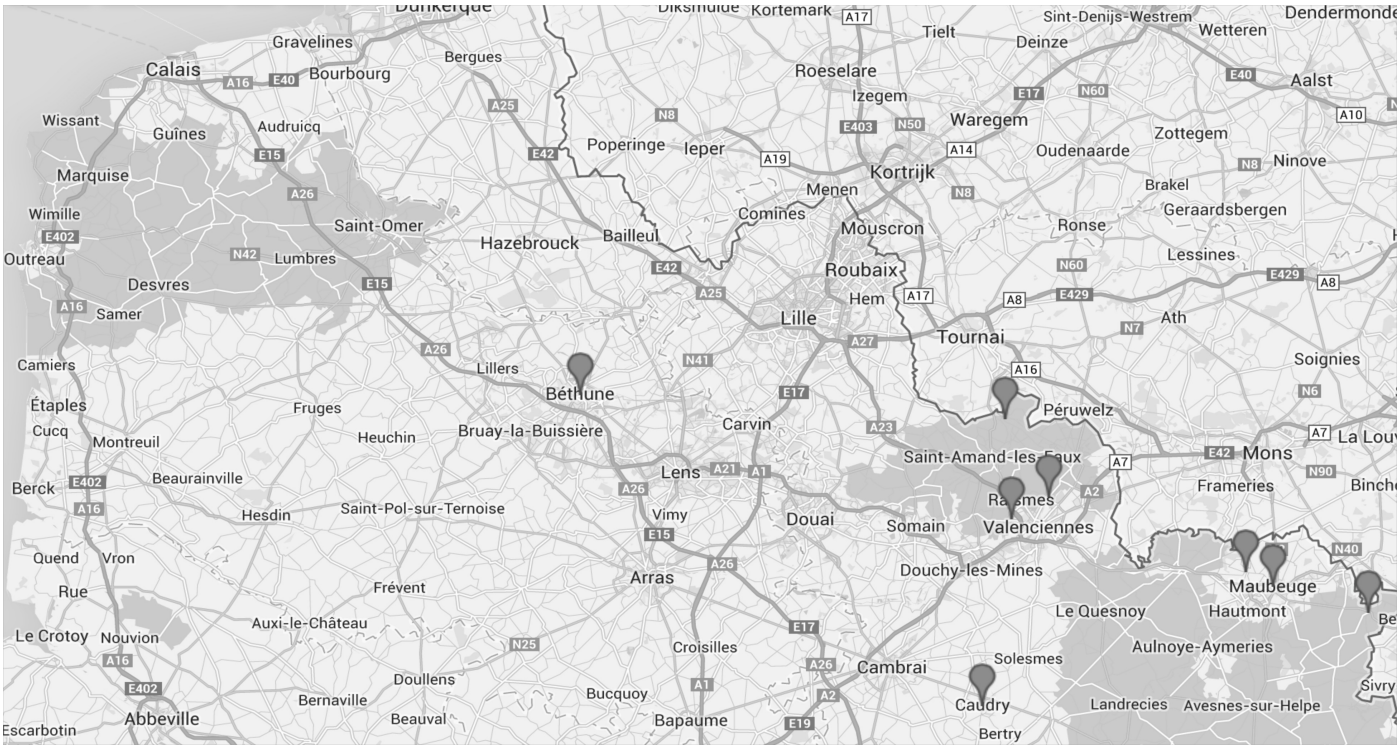


Figure 4 : Répartition géographique des médecins recrutés

(Carte réalisée avec google maps)

B. Questionnaire d'identification des médecins recrutés

Au début de l'étude, les médecins ont répondu individuellement à un questionnaire qui comportait les items suivants (Annexe 3) :

- identités et coordonnées, pour permettre de les recontacter et de retrouver leurs déclarations au CRPV,
- sexe et âge,
- date de première installation, pour évaluer leur expérience,
- activité mensuelle moyenne, pour avoir une estimation du nombre de patients vus par les praticiens au cours de l'étude,
- informatisation ou non de leurs dossiers médicaux,
- participation ou non à une formation en pharmacovigilance, par qui et impression sur la formation,
- nombre de déclaration d'EIM faite par le passé, à qui et problèmes éventuellement rencontrés, pour évaluer leur implication et leur vécu dans le domaine,
- à qui et comment déclarer, pour évaluer leurs connaissances pratiques sur la déclaration,
- abonnement ou non à une revue médicale et utilisation d'internet dans leur pratique médicale,
- utilisation d'une base de donnée médicamenteuse, électronique ou papier,
- connexion internet au cabinet.

L'objectif de ce questionnaire était d'identifier l'activité des médecins et leurs connaissances sur la pharmacovigilance.

C. Formation des médecins à la pharmacovigilance

Les médecins recrutés ont reçu une formation en pharmacovigilance juste après avoir répondu au premier questionnaire. Le temps moyen de formation était de 20 min afin de limiter au maximum les désagréments sur leur activité.

La formation, de type power point (Annexe 4), était centrée sur l'aspect pratique de la déclaration, avec des exemples concrets de cas clinique. En effet, une étude réalisée aux Pays-bas a démontré qu'une formation pratique amenait plus de notifications qu'une formation théorique [34]. Cette formation a été validée par le Dr Sophie Gautier, pharmacien MCU-PH au CPRV de Lille. Pour simplifier au maximum la participation des médecins, elle a été complétée par :

- la création d'un support papier résumant les points clé de la pharmacovigilance et comment déclarer (Annexe 5),
- un « kit de déclaration » comprenant 3 exemplaires du formulaire CERFA de déclaration (Annexe 1), 3 exemplaires du formulaire de déclaration du CRPV de Lille (Annexe 2),
- la création d'un site internet sur lequel la formation et chacun des documents du « kit de déclaration » était disponible en téléchargement (Annexe 6).

Le support de formation powerpoint comporte 25 diapositives :

- *Diapositives 1 à 5* : définition de la pharmacovigilance, état des lieux et réglementation en France,
- *Diapositives de 6 à 8* : exposition des objectifs de la thèse et ce qu'on demande aux médecins en pratique pour l'étude.
- *Diapositives 9 à 15* : présentation interactive de cas clinique.

⇒ Cas cliniques présentés dans la formation

Cas n°1 : votre patient présente des crampes après l'introduction d'une statine (Tahor®) et vous le signale. Ce cas permettait d'exposer la situation d'un EIM connu et non grave.

Cas n° 2 : votre patient sans ATCD doit être dialysé en urgence suite à la prise d'AINS (Voltarene®). Ce cas exposait un EIM grave sans discussion quant à une éventuelle interaction ou imputabilité du médicament et donc nécessitait une déclaration.

Cas n°3 : un patient polymédiqué (diurétique/IEC/AINS/ARA II) présente une insuffisance rénale sévère nécessitant son hospitalisation. Ce cas permettait de rappeler que la démonstration de l'imputabilité du médicament n'était pas à la charge du médecin, et qu'en cas d'interaction médicamenteuse évidente, cela n'exemptait pas de déclaration.

Cas n°4 : un patient présente un oedème de Quincke suite à la prise d'amoxicilline. Ce cas permettait d'insister sur le fait qu'une allergie médicamenteuse est un EIM. Mais aussi de rappeler que le but de la pharmacovigilance n'était pas de mettre en cause la responsabilité du médecin. Cela permettait également de leur citer un cas ou la non déclaration avait été jugée comme une circonstance aggravante juridiquement pour un médecin, et une autre ou la déclaration avait été considérée comme un élément à décharge du praticien.

Cas n°5 : un patient présente un jaunissement des dents après 3 jours de traitement par amoxicilline buvable. Ce cas proposé par le CRPV permettait de rappeler qu'il fallait garder à l'esprit l'EIM non connu et de rappeler que le CRPV pouvait aider dans le diagnostic.

Cas n°6 : votre patient veut de l'Augmentin® Quand vous lui demandez pourquoi, il répond : « ça marche bien quand je suis constipé ». Ce dernier cas permettait d'informer les médecins que le mésusage doit amener à une déclaration.

D. Le recueil des EIM

Chaque médecin recruté se voyait attribuer une période d'un mois débutant si possible dès le lendemain de leur formation, mais prenant en compte leurs impératifs professionnels ou personnels. Pour des raisons pratiques, les périodes étaient données de date à date (ex : 22 février au 22 mars). En cas de vacances durant la période, la date de fin était prolongée de la même durée. Pendant sa période de travail, le médecin s'engageait au minimum à déclarer les EIM graves ou non connus au CRPV de Lille. Aucune déclaration ne devait être faite auprès des laboratoires afin de permettre la récupération des cas pour cette thèse. Il s'engageait également à noter chaque EIM non grave et connu dans un tableau fourni (Annexe n°7) avec 3 informations à noter:

- médicament suspecté,
- l'EIM,
- personne constatant l'EIM (médecin s'il l'avait recherché, patient s'il en informé son médecin, ou tiers personnes IDE, AS, ….).

Tous les EIM recueillis ont été répertoriés dans un fichier Excel avec identification de la classe thérapeutique et pharmacologique du médicament incriminé, le type d'EIM,

la fréquence, la gravité et le caractère connu ou non connu de l'EIM. Ces informations ont été prises dans des bases de données médicamenteuses (Vidal®, Thériaque® et Banque Claude Bernard®).

E. Questionnaire de retour d'expérience

A l'issue de l'expérience, un nouveau rendez-vous était pris avec les médecins généralistes pour récupérer les EIM observés au cours de leur mois d'expérience. Un questionnaire de retour d'expérience leur a été soumis (Annexe n°8). Il avait pour objectif d'évaluer le ressenti des médecins sur l'expérience en elle-même, leur implication pendant l'étude, d'évaluer la formation et d'avoir leur opinion sur les moyens à mettre en œuvre pour améliorer les notifications d'EIM au près des médecins généralistes. Le questionnaire se décompose en 4 parties :

- *A propos des déclarations au CRPV* : le but était de corréler les résultats avec les informations retirées du CRPV, d'identifier d'éventuels problèmes rencontrés, les vecteurs de déclaration préférentiels et des causes éventuelles de non déclaration des EIM graves ou non connus.
- *A propos de la formation et des outils mis à disposition* : le but était de quantifier le ressenti qualitatif des médecins sur la formation et les outils distribués, en laissant une place à la critique et aux pistes d'amélioration.
- *A propos de l'expérience* : cette partie cherchait à évaluer l'observance des médecins vis à vis de l'expérience, d'identifier des freins éventuels à celle ci mais également à estimer une influence positive ou négative de l'étude sur les médecins sur la pharmacovigilance, et l'opinion qu'ils se faisaient de leur rôle dans ce domaine.
- *D'après vous, quels moyens faudrait-il mettre en œuvre pour améliorer les déclarations chez les médecins généralistes ?* Cette dernière question permettait de les laisser exprimer leurs propres pistes d'amélioration.

F. Analyse des résultats

L'analyse des résultats s'est faite en utilisant une méthode de statistique descriptive dont le but est d'organiser et de résumer les observations. Pour chaque variable qualitative (valeur non numérique), il y aura un calcul de l'effectif et de la fréquence de chaque modalité que peut prendre la variable étudiée et pour chaque variable quantitative, le calcul de la moyenne et de l'écart-type.

IV. RESULTATS

A. Identification des médecins recrutés

Dix-huit médecins ont été recrutés, avec un âge moyen de 53,5 ± 8,1ans. Concernant la répartition par sexe, il y a avait 3 femmes (16,7 %) et 15 hommes (83,3 %). Ils étaient installés en moyenne depuis 23,7 ± 9,3 ans.
Le nombre de consultations pour chaque médecin était en moyenne de 640,4 ± 158,2 consultations mensuelles. On peut donc estimer qu'environ 11527 consultations ont eu lieu pendant l'expérience. Les dossiers médicaux étaient non informatisés pour 2 médecins (11,1%) et informatisés pour 16 médecins (88,9%). Il est important de préciser que l'un des médecins n'utilisait pas le dossier informatique, soit en fait 15 médecins (83,3%) utilisant réellement des dossiers informatisés. Onze (61,1%) des MG étaient abonnés à une revue médicale. Ils utilisaient tous une base de données médicamenteuse, 4 (22,2%) utilisaient uniquement le Vidal papier, les 14 autres utilisaient une version informatique du VIDAL ou de la Banque Claude Bernard (BCB). Douze médecins (66,7%) disposaient d'internet au cabinet et 17 médecins (94,4%) utilisaient internet pour leur formation professionnelle. Cinq médecins (27,8%) participaient à la formation des internes en médecine générale en étant membre d'Unité Pédagogique Locale (UPL).

Seulement 7 médecins (38,9%) avaient reçu une formation en pharmacovigilance auparavant. Parmi eux, 4 MG (57,1%) ont estimé celle-ci suffisante. Concernant les initiateurs de ces formations, pour 3 médecins (42,9%), il s'agissait d'une FMC. Les 4 autres médecins ont été formés, soit par un laboratoire, lors de leurs études, lors d'un stage hospitalier, ou par l'OMEDIT.

La moitié des médecins (9) avaient déjà fait une déclaration (Fig. 5) : 5 d'entre eux (55,6 %) avaient déclaré uniquement auprès des laboratoires, 3 (33,3%) uniquement auprès du CRPV, et 1 MG (11,1%) avait déclaré des cas à la fois aux laboratoires et au CRPV.

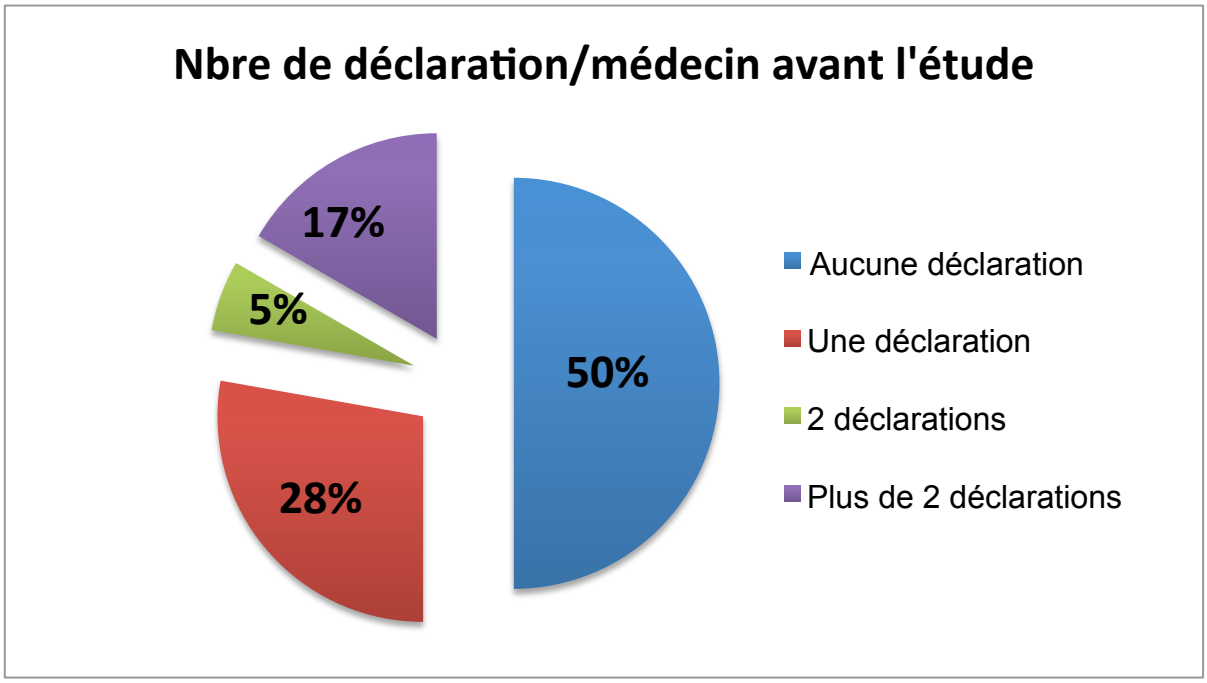


Figure 5 : Nombre de déclaration faites par les médecins avant l'expérience

Pour 6 (66,7%) des MG ayant déclaré, la déclaration de pharmacovigilance avait posé problème. Lorsqu'on leur a demandé quels ont été les problèmes rencontrés, ils ont tous cité un nombre élevé d'informations demandées, notamment par une multiplication des dossiers pour un même cas, lors de déclarations aux laboratoires.

Dix médecins (55,5%) ont répondu « je ne sais pas » concernant l'organisme à contacter pour faire une déclaration de pharmacovigilance. Les 8 autres ont répondu ANSM, CRPV, Laboratoires pharmaceutiques, DRASS ou centre antipoison. Sur les méthodes de déclarations, 8 médecins (44,4%) ont répondu « je ne sais pas », 5 autres (27,8%) ont répondu « déclaration papier avec le formulaire CERFA », les autres réponses se partagent entre courrier, visiteurs médicaux, laboratoires pharmaceutiques, et une déclaration informatisée.

B. Résultats de l'expérience

On a défini un cas comme un patient qui présentait un ou plusieurs EIM où un médicament donné était suspecté. Les 18 médecins recrutés ont relevé 199 cas sans les déclarer car ils les considéraient comme non graves et connus, pour un total

de 240 EIM. Un seul cas a été exclu de l'étude car il relevait de la matériovigilance (il impliquait un pansement). Deux médecins ont identifié chacun un cas d'EIM grave connu pour lesquels ils ont fait une déclaration auprès du CRPV de Lille. Malheureusement ces 2 déclarations ne sont pas parvenues au CRPV sans qu'une explication ait pu être retrouvée. Aucun médecin n'a déclaré au CRPV d'EIM non connu.

Les 2 EIM graves connus déclarés au CRPV, étaient :

- un cas d'addiction au jeu sous Requip®
- un cas d'anémie hospitalisée en urgence pour transfusion chez une patiente traitée par Kardegic®

1. Description des EIM non déclarés

Cent-onze molécules ou associations ont été incriminées. Les 3 plus représentées :

- 12 cas (6%) concernés l'association amoxicilline/acide clavulanique,
- 11 (5,5%) l'amoxicilline seule,
- 10 cas (5%) le tramadol.

Concernant les classes thérapeutiques des médicaments incriminés, 39 classes différentes ont été identifiées, les plus représentées sont (Fig. 6):

- Antibiotiques 33 cas (16,6%),
- Antalgiques 29 cas (14,6%),
- Anti-inflammatoires 19 cas (9,5%).

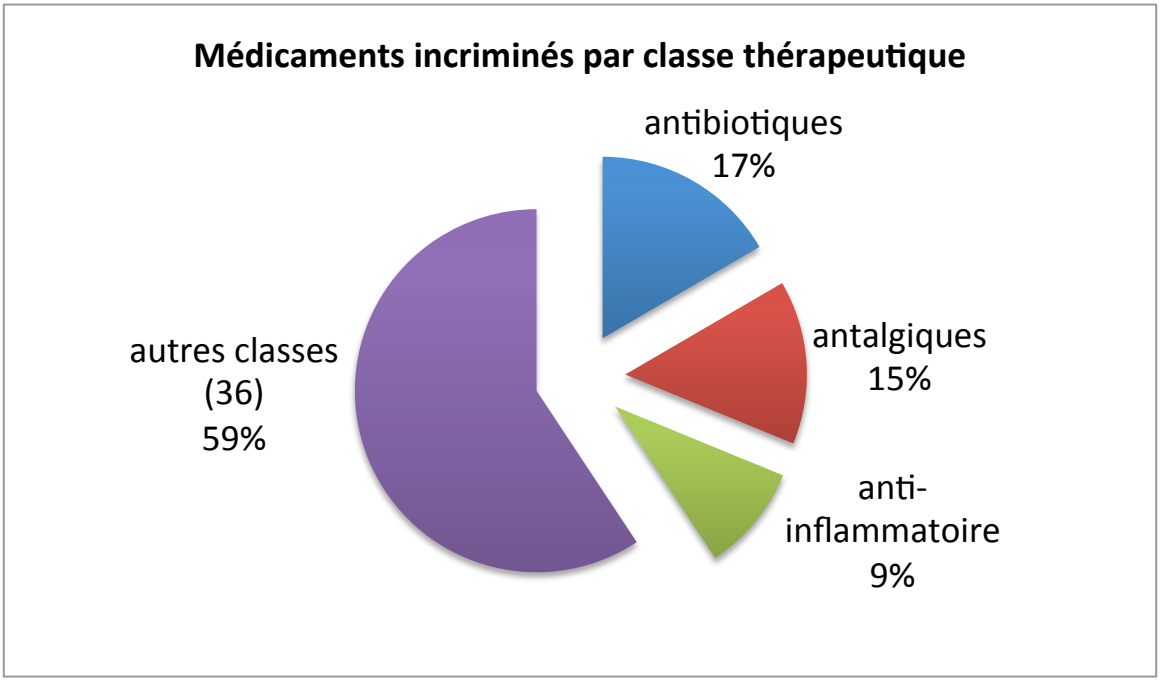


Figure 6 : Médicaments incriminés par classe thérapeutique

Tableau III : Classes thérapeutiques des médicaments incriminés

Classe thérapeutique des médicaments incriminés	Nombre de cas	Pourcentage
ANTIDIABETIQUE ORAUX	7	3,5%
ANTALGIQUE	**29**	**14,6%**
ANTI AGREGANT PLAQUETTAIRE	2	1,0%
ANTI GOUTTEUX	2	1,0%
ANTI HEMETIQUE	1	0,5%
ANTI INFLAMMATOIRE	**19**	**9,5%**
ANTI INFLAMMATOIRE TOPIQUE	1	0,5%
ANTI REJET	1	0,5%
ANTIALLERGIQUE	5	2,5%
ANTIARYTHMIQUE	2	1,0%
ANTIASTHMATIQUES ET MEDICAMENTS DE LA BPCO	4	2,0%
ANTIDEPRESSEUR	11	5,5%
ANTIDIABETIQUES	1	0,5%
ANTIEPILEPTIQUE	2	1,0%
ANTIFONGIQUE	1	0,5%
ANTIHYPERCHOLESTEROLEMIANT	12	6,0%
ANTIHYPERTENSEUR	17	8,5%
ANTIINFECTIEUX et ANTISEPTIQUES à USAGE GYNECOLOGIQUE	1	0,5%
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	1	0,5%
ANTIPARKINSONNIEN	1	0,5%
ANTIPSYCHOTIQUE	1	0,5%
ANTIRHUMATISMAL	2	1,0%

ANTISPASMODIQUE	1	0,5%
ANTI-THROMBOTIQUE	1	0,5%
ANTITUSSIF	2	1,0%
ANTIULCEREUX ANTISECRETOIRE GASTRIQUE	6	3,0%
ANXIOLYTIQUE	3	1,5%
ANTIBIOTIQUES	**33**	**16,6%**
ANTICOAGULANTS	10	5,0%
CONTRACEPTIF	3	1,5%
DECONGESTIONNANTS A USAGE SYSTEMIQUE	1	0,5%
HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE	3	1,5%
MEDICAMENTS CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER	1	0,5%
MYORELAXANT	4	2,0%
MYORELAXANT CENTRAL	1	0,5%
PROTECTEUR CUTANE	1	0,5%
SEVRAGE ALCOOLIQUE	2	1,0%
SEVRAGE AUX OPIACES	2	1,0%
TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX	2	1,0%
Total	*199*	

Si on s'intéresse à la répartition des médicaments par classe pharmacologique, 63 classes différentes ont été identifiées, les plus représentées sont les suivantes :

- Opioïdes 27 cas (13,6%),
- Pénicillines 23 cas (11,6%)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens 17 cas (8,5%).

Les résultats sont similaires à ceux obtenus en répartissant les médicaments par classes thérapeutiques.

Tableau IV : Classes pharmacologiques des médicaments incriminés

Classe pharmacologique des médicaments incriminés	Nombre de cas	Pourcentage
ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIENS (AINS)	**17**	**8,5%**
AINS TOPIQUE	1	0,5%
ALPHABLOQUANT	2	1,0%
ANILIDES	2	1,0%
ANTAGONISTE SELECTIF DU P2Y12	1	0,5%
ANTI GOUTTEUX ANTI INFLAMMATOIRE	2	1,0%
ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE	1	0,5%

ANTIARYTHMIQUE CLASSE III	1	0,5%
ANTIARYTHMIQUES, CLASSE IC	1	0,5%
ANTICHOLINERGIQUE	1	0,5%
ANTIDOTE ANTAGONISTE MORPHINIQUE PARTIEL	1	0,5%
ANTIEPILEPTIQUE	1	0,5%
ANTIEPILEPTIQUE DERIVES DES CARBOXAMIDES	1	0,5%
ANTIHISTAMINIQUE	8	4,0%
ANTIINFECTIEUX et ANTISEPTIQUES à USAGE GYNECOLOGIQUE	1	0,5%
ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE	1	0,5%
ANTIVITAMINE K	2	1,5%
BETABLOQUANT	1	0,5%
BETAMIMETIQUE	3	1,5%
BIGUANIDES	5	2,5%
BIPHOSPHONATE	2	1,0%
BENZODIAZEPINE (BZD)	2	1,0%
CEPHALOSPORINE	1	0,5%
CORTICOIDE	3	1,5%
DIURETIQUE THIAZIDIQUE	1	0,5%
EMOLLIENT	1	0,5%
ESTROPROGESTATIF	2	1,0%
FIBRATE	1	0,5%
FLUOROQUINOLONE	3	1,5%
FUSIDANINE	1	0,5%
GABAERGIQUE	1	0,5%
HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM)	1	0,5%
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)	8	4,0%
IMIDAZOLES	1	0,5%
IMMUNOSUPPRESSEUR	3	1,5%
INCRETINOMIMETIQUE	1	0,5%
INHIBITEUR AROMATASE	1	0,5%
INHIBITEUR CALCIQUE	4	2,0%
INHIBITEUR CHOLINESTERASE	1	0,5%
INHIBITEUR DE DIPEPTIDYLPEPTIDASE QUATRE	1	0,5%
INHIBITEUR DE DIPEPTIDYLPEPTIDASE QUATRE / BIGUANIDES	1	0,5%
INHIBITEUR DE LA 5 ALPHA TESTOSTERONE REDUCATASE	1	0,5%
INHIBITEUR GABAERGIQUE	1	0,5%
INHIBITEUR RECAPTURE DOPAMINE NORADRENALINE SEROTONINE	2	1,0%
INHIBITEUR RECAPTURE NORADRENALINE	2	1,0%
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON (IPP)	6	3,0%
INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSNA)	2	1,0%
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)	4	2,0%
LEVODOPA, INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE ET INHIBITEUR DE LA COMT	1	0,5%
MACROLIDE	3	1,5%

MELATONINERGIQUE	1	0,5%
MORPHINOMIMETIQUE AGONISTE ANTAGONISTE	2	1,0%
MYORELAXANT D'ACTION CENTRAL	4	2,0%
NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)	7	3,5%
NITROFURANE	1	0,5%
OPIOIDE	**27**	**13,6%**
PENICILLINE	**23**	**11,6%**
PROGESTATIF	1	0,5%
SARTAN	3	1,5%
SETRON	1	0,5%
STATINE	11	5,5%
SULFAMIDE	1	0,5%
VASOCONSTRICTEUR	1	0,5%
Total	*199*	

Il paraît aussi intéressant de préciser un peu les molécules les plus représentées au sein des classes thérapeutiques les plus observées. Pour les anti-inflammatoires, 90% des cas concernés des AINS et pour les antibiotiques, 70 % des cas concernés les pénicillines.

A présent, nous allons nous intéresser au type d'effets indésirables, selon une classification par système. Les EIM les plus fréquemment observés étaient des troubles du système immunitaire, des troubles du système nerveux, et des troubles gastro-intestinaux (Tableau V).

Tableau V : Identification des types d'EIM

Type EIM		%
TROUBLE AFFECTANT PLUSIEURS ORGANES	1	0,4%
TROUBLE CARDIO VASCULAIRE	3	1,3%
TROUBLE DE LA PEAU ET DES APPENDICES	7	2,9%
TROUBLE DE L'ETAT GENERAL	11	4,6%
TROUBLE DES ORGANES DES SENS	3	1,3%
TROUBLE DU SYSTEME IMMUNITAIRE	**25**	**10,4%**
TROUBLE DU SYSTEME NERVEUX	**56**	**23,3%**
TROUBLE DU SYSTEME SANGUIN ET LYMPHATIQUE	7	2,9%
TROUBLE GASTRO INTESTINAUX	**89**	**37,1%**
TROUBLE HEPATO BILIAIRE	3	1,3%
TROUBLE MENTAUX ET DU COMPORTEMENT	4	1,7%
TROUBLE METABOLISME ET NUTRITION	2	0,8%
TROUBLE MUSCULOSQUELETTIQUE	10	4,2%
TROUBLE RENAUX ET GENITO URINAIRE	7	2,9%
TROUBLE RESPIRATOIRE	6	2,5%
TROUBLES CARDIO VASCULAIRE	3	1,3%
TROUBLES MENTAUX ET DU COMPORTEMENT	1	0,4%
INEFFICACITE DU GENERIQUE	2	0,8%
Total	*240*	

Les types d'effets indésirables regroupent des signes cliniques très variés. Il paraît important de préciser leurs natures :

- concernant les troubles du système immunitaire, 32% étaient des prurits, 20% des urticaires (Fig 7).

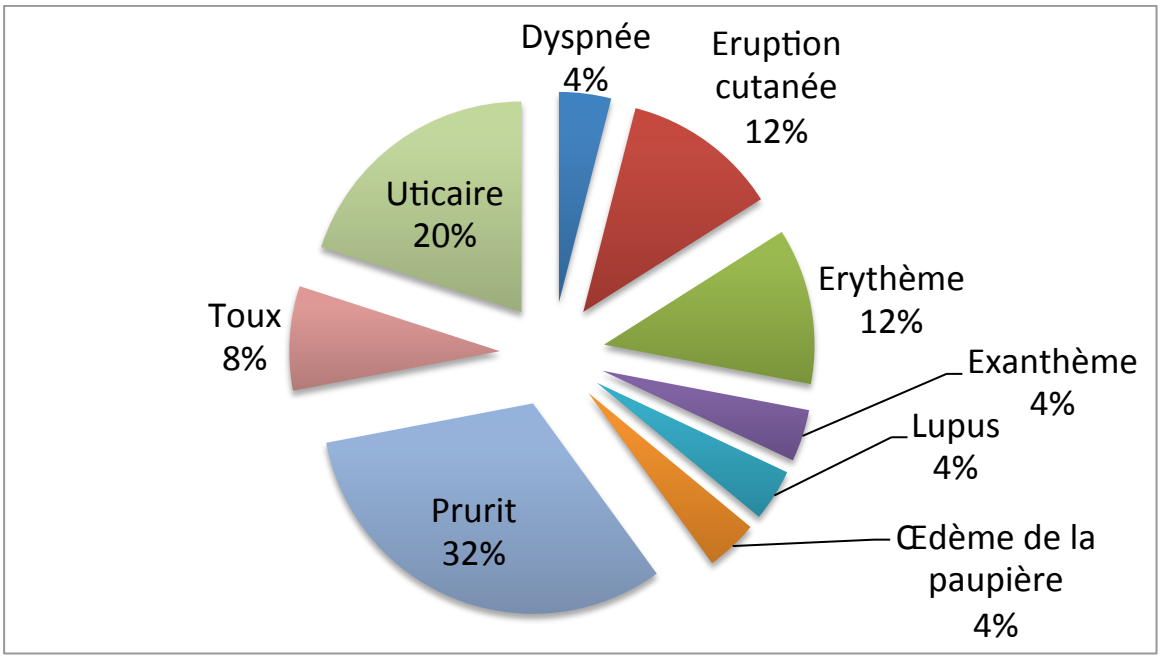


Figure 7 : Répartition des EIM dans les troubles du système immunitaire

- concernant les troubles du système nerveux, 39,3 % étaient des vertiges, 16,1% des cas de somnolence (Fig. 8),

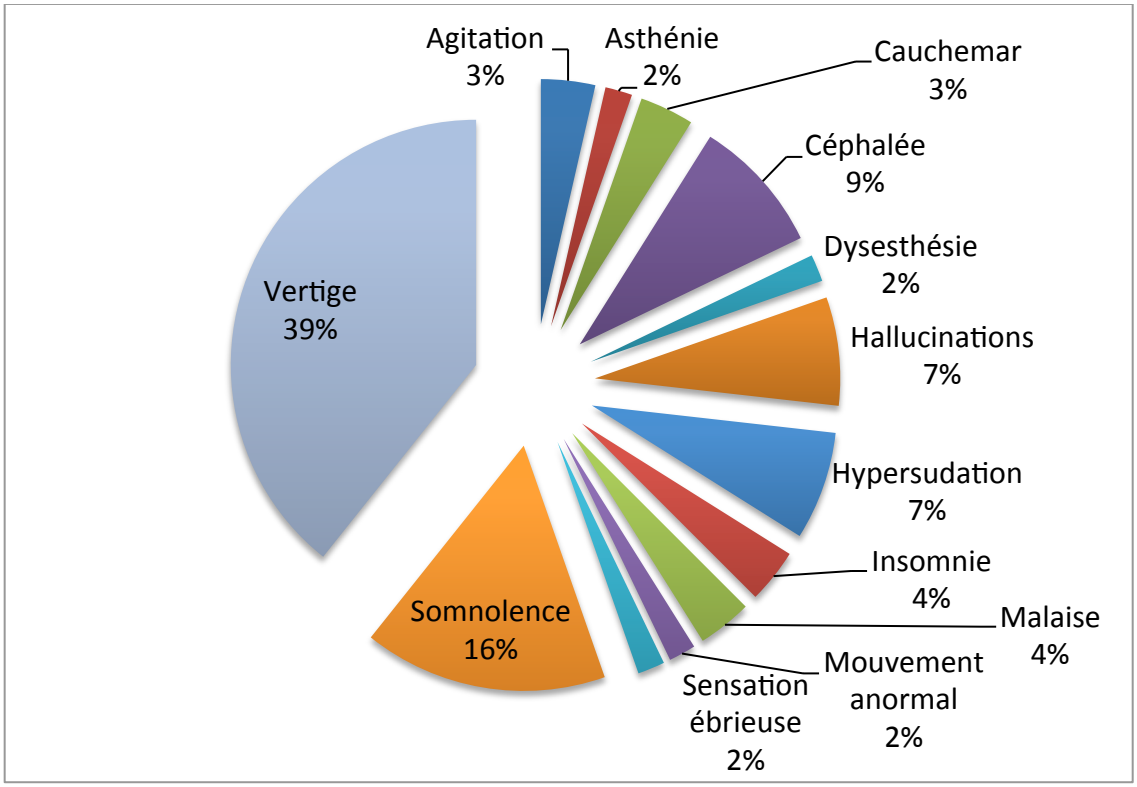


Figure 8 : Répartition des EIM dans les troubles du système nerveux

- pour les troubles gastro-intestinaux, 37,1% étaient des diarrhées, 29,2% des douleurs abdominales (Fig. 9).

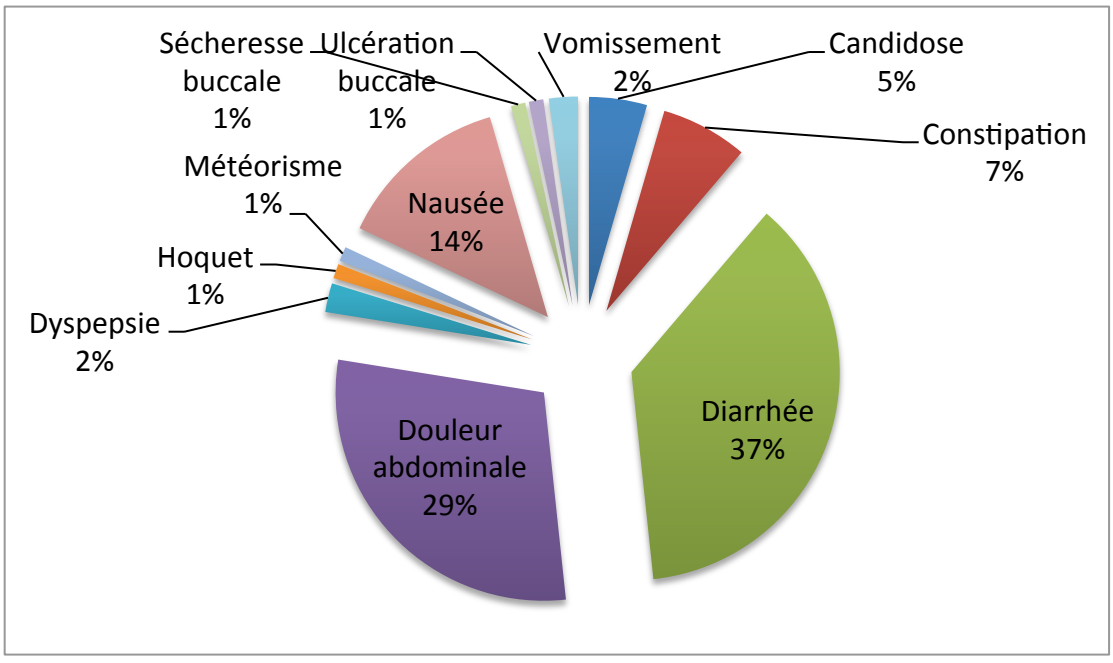


Figure 9 : Répartition des EIM dans les troubles gastro-intestinaux

Si l'on s'intéresse au type d'EIM pour les classes thérapeutiques les plus représentées :

- pour les antalgiques 55,2% des cas concernaient des troubles du système immunitaire,
- pour les anti-inflammatoires 89,5% des cas concernaient des troubles gastro-intestinaux,
- pour les antibiotiques 66,7 % des cas concernaient des troubles gastro-intestinaux.

On a pu noter, que dans 4 cas (2%), les médecins ont précisé qu'il s'agissait de générique, notamment à cause d'une diminution de l'efficacité ressentie par le patient.

2. Qui signale les EIM ?

Dans 86,3% des EIM identifiés, c'est le patient qui abordait le sujet. Le médecin n'a mis en évidence les EIM que dans 10,8% des cas (Fig. 10).

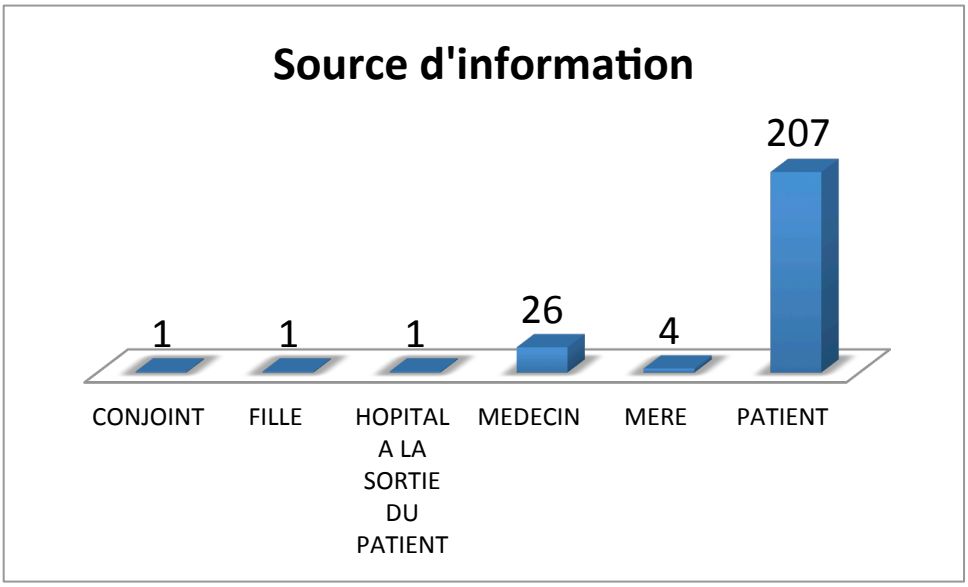


Figure 10 : Source d'information de l'EIM

3. Gravité et fréquence des EIM relevés

Pour chaque effet indésirable, on a qualifié sa gravité, cherché son existence et sa fréquence dans le RCP du médicament incriminé. 97,1% des EIM relevés pendant l'étude était non grave (Fig. 11) et environ 75% était fréquent (Fig. 12).

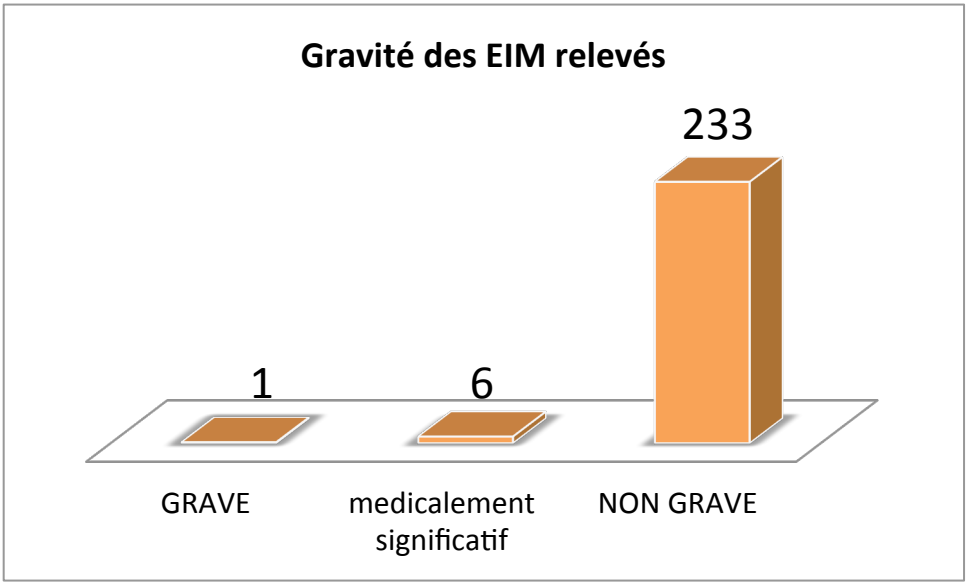


Figure 11 : Gravité des EIM relevés

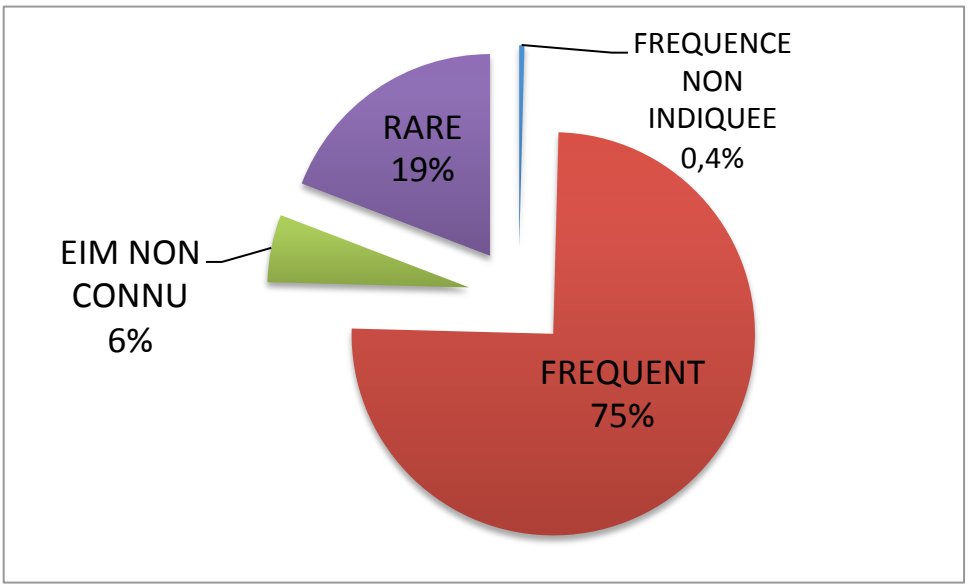


Figure 12 : Fréquence des EIM relevés

En s'intéressant plus finement à ses résultats, on constate que 18 EIM (pour 16 patients) sur les 240 relevés (7,5%) aurait dû être déclaré par les médecins selon les critères minimum de cette thèse (Tableau VI).

Tableau VI : Identification des EIM qui auraient du être déclarés

	molécules	**EIM**	**définition de sa gravite**	**fréquence de l'EIM**
Cas n°1	dabigatran	vertige	non grave	non connu
Cas n°2	lorazepam	hallucinations	médicalement significatif	fréquent
Cas n°3	acamprosate	vertige	non grave	non connu
Cas n°4	amiodarone	hyperthyroïdie	médicalement significatif	fréquent
Cas n°5	dabigatran	hémorragie	grave	fréquent
Cas n°6	esomeprazole	le patient allègue l'absence d'effet par rapport au princeps	médicalement significatif	non connu
Cas n°7	paracetamol	douleur abdominale	non grave	non connu
Cas n°8	flecainide	douleur thoracique	non grave	non connu
Cas n°9	lorazepam	le patient allègue l'absence d'effet par rapport au princeps	médicalement significatif	non connu
Cas n°10	mianserine	vertige	non grave	non connu
		asthénie	non grave	non connu
Cas n°11	oxomemazine	cauchemar	non grave	non connu
Cas n°12	enoxaparine	thrombocytopénie	médicalement significatif	fréquent
Cas n°13	simvastatine	lupus	médicalement significatif	rare
Cas n°14	methocarbamol	anxiété	non grave	non connu
		agitation	non grave	non connu
Cas n°15	ciclesonide	syndrome anxio-dépressif	non grave	non connu
Cas n°16	rabeprazole	sècheresse cutanée	non grave	non connu

C. Résultat du questionnaire de retour d'expérience

Un des médecins s'est finalement montré très opposant et a arrêté l'expérience au bout de 3 jours (sans m'en informer avant le dernier rendez vous). Il a estimé le travail trop lourd et ses réponses au questionnaire de retour d'expérience se sont toutes conclues par « ce n'est pas mon boulot ». Pour cette raison, dans les résultats chiffrés suivant, 2 versions seront données, l'une incluant ce médecin, l'autre entre parenthèse l'excluant.

Seuls 2 médecins ont fait une déclaration de pharmacovigilance. Pour les 16 médecins non déclarants, 13 d'entre eux estiment qu'ils n'ont pas déclaré car il n'y avait rien à déclarer (Tableau VII).

Tableau VII : L'absence de déclaration, les raisons

Si non, pourquoi?	
absence de motivation	1
manque de temps	1
Non concerné	2
Rien à déclarer	**13**
Saturation vis-à-vis des médias	1
Total	*18*

Si on s'intéresse au point de vue des médecins sur la qualité de la formation, la note moyenne sur 10 était de 7,7 ± 3,5 (7,9 ± 1,4). Pour l'évaluation qualitative, l'essentiel plébiscitait essentiellement un rappel utile et le fait que la formation ait été pratico-pratique (Tableau VIII).

Tableau VIII : Evaluation qualitative de la formation de début d'expérience

Comment avez-vous trouvé la formation?	
abord nécessaire de l'aspect médico légal de la pharmacovigilance	1
Aucune réponse	1
formation courte	2
Il aurait fallu 2 séances de formations/je n'ai pas tout retenu	2
information claire	1
le thème de la pharmacovigilance m'ennuie	1
néant	1
Rappel utile (comment déclarer/sensibilisation)	**9**
se concentre sur l'aspect pratique de la déclaration	**6**
Total	*24*

Pour les outils mis à leur disposition, la note moyenne était de 7,8 ± 1,4 sur 10 (7,9 ± 1,2). La majorité des médecins n'ont pas exprimé de critère qualitatif à ce sujet (Tableau IX).

Tableau IX : Evaluation qualitative des outils d'aide à la déclaration

Comment avez-vous trouvé les outils mis à votre disposition ?	
formation courte	1
Information comparable à des communications "officielles" vidal, centre hospitalier	1
intéressant	1
L'information immédiatement à disposition pas besoin de chercher	1
manque de qualité des photocopies	1
néant	**10**
Rappel utile (comment déclarer/sensibilisation)	2
se concentre sur l'aspect pratique de la déclaration	4
Total	*21*

Concernant l'influence positive de cette formation et des outils fournis sur les futures déclarations des médecins, ils ont donné une note moyenne de 6,5 ± 3,1 sur 10 (6,9 ± 2,7). D'un point de vue qualitatif, c'est le rappel utile et la simplicité de déclaration qui étaient les plus cités (Tableau X).

Tableau X : Evaluation qualitative de l'influence de l'expérience

Dans votre pratique à venir, la formation et les outils fournis vont-ils favoriser les déclarations de pharmacovigilance?	
absence de formation initiale	1
connaître l'aspect pratique de la déclaration	2
je ne déclarerais que les EIM graves ou inattendus	4
L'information immédiatement à disposition	3
la pharmacovigilance n'est pas le travail du médecin généraliste c'est celui des administrations (HAS …)	1
le thème de la pharmacovigilance m'ennuie	1
Manque de temps	2
Motivation personnelle du généraliste	1
Rappel utile (comment déclarer/sensibilisation)	**7**
rôle de santé publique du MG	1
Simplicité de la déclaration	**5**
Total	*28*

On a également demandé aux médecins de noter leur assiduité dans cette expérience, leur note moyenne était de 7,7 ± 2,2 sur 10 (8,1 ± 1,5). Pour justifier d'éventuels manquements à l'expérience, c'est les oublis et le manque de temps qui étaient les plus souvent cités (Tableau XI).

Tableau XI : Evaluation qualitative de l'assiduité des médecins

Pensez-vous avoir joué le jeu et déclaré comme convenu ?	
Aucun oubli	7
j'en ai oublié	**8**
la pharmacovigilance n'est pas le travail du médecin généraliste c'est celui des administrations (HAS…)	1
le patient n'en parle pas toujours spontanément	2
Manque de temps	**3**
sentiment de méfiance vis à à vis des administrations sanitaires	1
Total	*22*

La satisfaction de chaque médecin par rapport à l'expérience a aussi été évaluée, avec une note moyenne de 7,4 ± 3,0 sur 10 (7,8 ± 2,6), une nouvelle fois c'est le rappel utile qui était le plus cité (Tableau XII).

Tableau XII : Evaluation qualitative de la satisfaction des médecins

Êtes-vous satisfaits d'avoir participé à cette expérience?	
connaître l'aspect pratique de la déclaration	1
je suis content de t'avoir revu, et de l'aspect relationnel	2
La participation était finalement peu chronophage	2
La recherche de L'EIM auprès du patient doit faire parti de la consultation	1
le thème de la pharmacovigilance m'ennuie	1
Manque de temps	1
Mise sur le marché trop rapide	1
néant	1
Rappel sur la pharmacovigilance et comment déclarer/sensibilisation	1
Rappel utile (comment déclarer/sensibilisation)	**7**
Responsabilisation vis à vis des prescriptions et des patients	1
Simplicité de la déclaration	2
Stimulation intellectuelle	1
Total	*22*

L'importance donnée par les médecins à la pharmacovigilance a été évaluée à 9,0 ± 1,2 sur 10 (8,9 ± 1,2). Cinq médecins ont souligné que les déclarations étaient surtout importantes pour les EIM graves ou inattendus (Tableau XIII).

Tableau XIII : Evaluation qualitative de l'importance de la pharmacovigilance

Quel est maintenant votre point de vue sur la pharmacovigilance ?	
c'est sous utilisé	1
ça prend du temps ça justifie une rémunération	2
Important	7
important pour les cas graves ou inattendus	**5**
la difficulté de remettre en question ses propres prescriptions	1
la pharmacovigilance n'est pas le travail du médecin généraliste c'est celui des administrations (HAS…)	1
Manque de temps	2
méfiance vis à vis de l'industrie pharmaceutique	2
problème de santé publique	2
un problème sous estimé	2
Total	*25*

L'importance sur le rôle du médecin généraliste dans le dispositif de pharmacovigilance a été évaluée à 7,1 ± 1,8 sur 10 (6,9 ± 1,7). Le rôle d'autres professionnels a également été mis en avant dans les réponses.

Tableau XIV : Rôle du médecin généraliste dans la pharmacovigilance

le rôle du médecin généraliste en pharmacovigilance ?	
ça prend du temps ça justifie une rémunération	2
crainte de diminuer l'arsenal thérapeutique par excès de déclaration	1
il faut privilégier des méthodes non papier (téléphone, internet…)	1
important pour les cas graves ou inattendus	1
la pharmacovigilance n'est pas le travail du médecin généraliste c'est celui des administrations (HAS…)	1
Le généraliste est en première ligne	**9**
le patient doit être impliqué	1
le rapport de causalité n'est pas toujours évident	2
Manque de temps	3
nous ne sommes pas les seuls professionnels concernés (spé, pharmacien, ..)	**7**
sentiment de méfiance vis à à vis des administrations sanitaires	1
tout déclaré est sans intérêt	1
Total	*30*

Il paraissait important de demander aux médecins leurs propositions d'amélioration du dispositif, pour cela la réponse se faisait sous forme d'un questionnaire à choix multiple avec, à la fin, une possibilité de réponse ouverte. Une formation à la fac, une FMC sur le sujet et le développement de déclaration simplifiée sont les réponses les plus citées (Fig. 13).

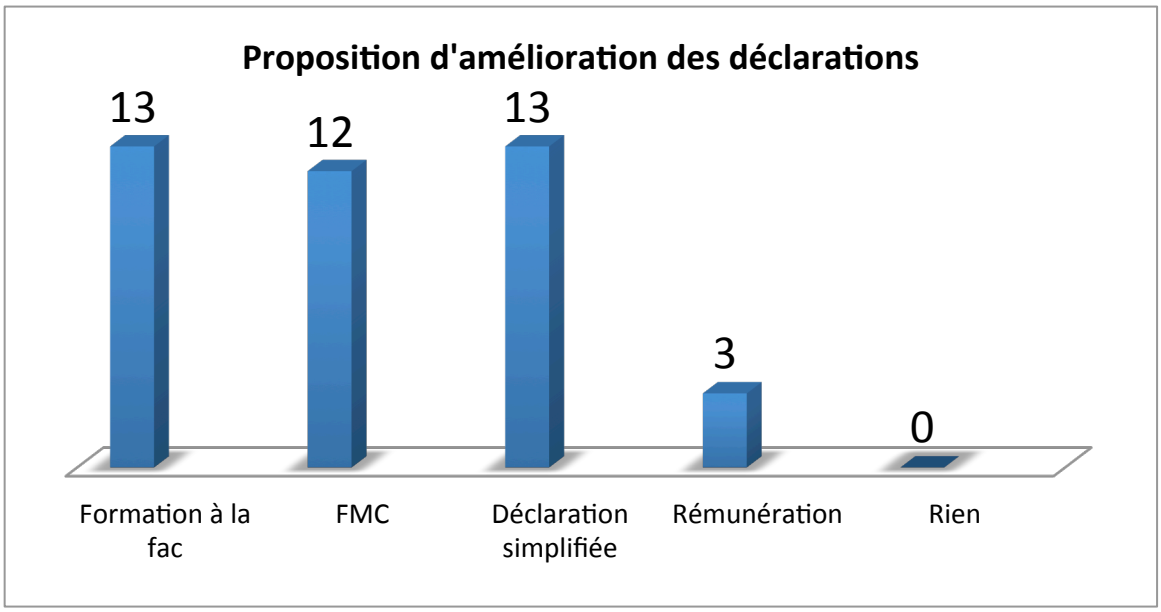


Figure 13 : Proposition d'amélioration du taux de notification

Dans les réponses ouvertes données par les médecins à la fin de l'entretien, c'est le fait de favoriser les voies dématérialisées, voir même l'intégration directe aux différents logiciels médicaux, qui revient le plus souvent dans les réponses (Tableau XV).

Tableau XV : Synthèse des autres propositions d'amélioration

Autres proposition d'amélioration	
agir sur l'industrie pharmaceutique	4
Avoir un retour d'information sur les suites de la déclaration	1
faire des piqures de rappel (courrier, téléphone, mail,…)	4
favoriser des voies non papier (téléphone, internet…) intégrer aux logiciels médicaux	**5**
Informer les médecins du risque légal	1
néant	4
renforcer les structures existantes	1
sensibiliser la population	2
Total	*22*

V. DISCUSSION

A. Critique de la méthode

1. Les points forts

Concernant le recrutement, un effectif de 18 médecins peut paraître faible. Cependant, si l'on considère le nombre de consultations réalisées pendant l'étude, (environ 11527), l'effectif de patients est important. Si l'on cherche à comparer cet effectif à d'autres publications, on peut citer le CRPV de Bordeaux [13]. Un effectif de 81 médecins reportait les EIM observés pendant 3 jours non consécutifs soit 243 jours de consultation, pour ce travail 18 médecins ont travaillé environ 20 jours chacun soit 360 jours de consultations.

Une cause fréquente de sous déclaration évoquée est le manque de formation des médecins généralistes dans le domaine de la pharmacovigilance. Pour éviter ce biais, ils ont tous reçu la même formation, conçue par mes soins avec l'aide et la validation d'un pharmacien MCU-PH du CRPV de Lille. Cette formation a été axée sur l'aspect pratique de la pharmacovigilance car les formations pratiques ont démontré une plus grande efficacité que les formations théoriques sur le taux de déclaration [35]. La formation a été évaluée en fin d'expérience par les médecins recrutés pour éliminer un biais lié à la faible qualité de celle ci. Avec une note moyenne de 7,7 sur 10 pour la formation et 7,8 sur 10 pour la qualité perçue des outils fournis, on peut considérer celle ci comme de bonne qualité. Fait qui permet d'exclure la mauvaise qualité de la formation comme cause de sous déclaration des médecins recrutés pendant l'étude.

2. Les points faibles

L'implication personnelle des médecins vis à vis de l'instigateur de la thèse a pu influencer certains résultats (questionnaire de retour d'expérience). En effet, j'ai remplacé la plupart d'entre eux ou ils ont participé à ma formation d'interne. Sur les 18 refus (36 médecins contactés au départ), seuls 3 n'avaient pas de contact professionnel ou personnel avec moi. La participation à cette thèse demandait une forte implication, un recrutement purement aléatoire n'aurait pas permis d'atteindre

un effectif satisfaisant dans un délai raisonnable. Le taux de réponse aux thèses par les médecins a été estimé entre 5 et 8 % sans réseau et entre 20 et 30% avec réseau [34], les travaux de thèses soumis étant essentiellement des questionnaires.

Les statistiques présentées dans ce travail se sont limitées à une analyse descriptive des résultats. Aucune statistique conditionnelle n'a été réalisée, par exemple rapporter le nombre d'EIM relevé au niveau de formation antérieure du médecin, de son âge, ou de ses antécédents de déclaration. L'effectif de médecin était trop faible pour obtenir des résultats statistiquement significatifs.

B. Analyse des résultats de l'étude

1. Identification de la population de l'étude

L'âge moyen des médecins recrutés était de 53,5 ans. Ce résultat est similaire au rapport du CDOM publié en 2013 qui donnait un âge moyen de 51 ans dans le Nord et 52 ans dans le Pas-de-Calais [36]. Le ratio homme/femme chez les médecins recrutés ne reflète pas la réalité de la région, il y avait 16,7 % de femme dans cette thèse, versus 37 % dans le Nord et 33% dans le Pas de Calais [36].

Avant cette thèse, 7 médecins (38,9%) avaient reçus une formation de pharmacovigilance auparavant et seulement 4 d'entre eux (57,1%) estimaient celle-ci suffisante. La moitié des médecins (9) avaient déjà fait au moins une déclaration, dont 5 une seule fois (55,6%). Dix médecins (55,5%) ont répondu « je ne sais pas » concernant l'organisme à contacter pour faire une déclaration de pharmacovigilance, et des organismes non concernés ont été cités. Pour l'aspect pratique de la déclaration seulement 5 MG ont cité le formulaire CERFA. On peut donc estimer que l'échantillon recruté était peu formé et peu sensibilisé à la pharmacovigilance.

2. Les résultats de l'expérience

a) Les EIM relevés

Seuls 2 médecins ont fait 1 déclaration au CRPV de Lille. Ces 2 EIM graves étaient connus.

La grande variété des médicaments rencontrés dans la pratique de la médecine générale se retrouve dans les résultats : 111 molécules, réparties en 39 classes thérapeutiques ou 63 classes pharmacologiques, ont été incriminés pendant l'étude. Les plus représentés sont d'usage courant en médecine générale, antibiotique (pénicillines), antalgiques (opioïdes) et anti-inflammatoires (AINS) [37]. Si on compare nos résultats avec d'autres travaux s'étant intéressés aux EIM, on retrouve également les antibiotiques et les anti-inflammatoires dans les classes thérapeutiques les plus souvent incriminés [13 ; 38-40] (Tableau XVI).

Tableau XVI : Comparaison des classes thérapeutiques mis en cause

Etudes	**Moride (1997)**	**Fayolle (2006)**	**Léro-Troublet (2009)**	**Chouilly (2009)**	**La nôtre (2014)**
Classes	Cardio-vasculaire 27% Neurologique 8%	Cardio-vasculaire 33% Métabolisme 12% Psychiatrique 9%	AINS 14,6% Cardio-vasculaire 14,6% Antibiotique 14%	Cardio-vasculaire 28% Neurologique 23% Anti-infectieux 12%	Antibiotiques 16,6% Antalgiques 14,6% Anti-inflammatoire 9,5%

Concernant les effets indésirables non déclarés, la grande majorité était non grave : 233 sur 240 (97,08%). On retrouve essentiellement des troubles gastro intestinaux (diarrhée, douleur abdominale, nausée), des troubles du système nerveux (vertige, somnolence,…), et des troubles du système immunitaire (prurit, urticaire, …). Ce sont les mêmes types d'EIM que l'on retrouve dans d'autres travaux [13 ; 38-40] (Tableau XVII).

Tableau XVII : Comparaison des EIM relevés

Etudes	Moride (1997)	Fayolle (2006)	Léro-Troublet (2009)	Chouilly (2009)	La nôtre (2014)
EIM	Gastro-entérologique 34% Neurologique 15% Dermatologique 10%	Cardio-vasculaire 19% Psychiatrique 19% Dermatologique 16%	Gastro-entérologique 41% Neurologique 15% Dermatologique 15%	Gastro-entérologique 27% Neurologique 15% Dermatologique 14%	Gastro-entérologique 37,1% Neurologique 23,3% Système immunitaire 10,4%

On a également noté que 75% des EIM relevés sont fréquents d'après le RCP des médicaments incriminés. Ces résultats confirment l'hypothèse de départ. Les MG voient essentiellement des EIM non graves au cours de leur pratique quotidienne.

Si on s'intéresse à la prévalence des EIM chez les MG lors de notre étude, on retrouve 242 EIM pour environ 360 jours ouvrés soit 0,67 EIM par jour par MG. Les MG ont estimé avoir été assidus dans l'ensemble (autoévaluation à 7,7/10 sur le questionnaire de retour d'expérience). Le travail de Moride au CHRU de Bordeaux a retrouvé une prévalence de 1,99 EIM par jour par MG [13]. Les médecins ayant participé à cette étude ont travaillé 3 jours non consécutifs versus un mois consécutif dans notre étude. On peut supposer un relâchement au sein de notre effectif durant le mois. Cette hypothèse se confirme par une étude portugaise qui a montré une diminution des déclarations après une intervention au fil du temps, le nombre maximal de déclaration étant atteint le premier mois [41].

b) Les cas non déclarés au CRPV

On s'intéresse maintenant aux cas qui auraient dû être déclarés au CRPV pendant l'étude (Tableau VI) pour essayer de trouver les causes de non déclaration. Treize EIM (6%) non déclarés étaient non connus, tous non graves. Les médecins ne pensent donc pas à vérifier le caractère connu de l'EIM lorsqu'il est non grave.

Deux EIM étaient considérés comme médicalement significatif car il s'agissait d'une diminution de l'efficacité ressentie par le patient pour le générique par rapport au princeps. L'incertitude sur l'imputabilité du médicament est certainement intervenue dans la perception du problème par le praticien. En effet il est difficile d'évaluer objectivement l'efficacité d'un IPP (cas n°6) ou d'une benzodiazépine (cas n°9) générique chez un patient vis à vis d'un princeps. Cependant les situations de moindre efficacité d'un générique ou de présence d'un EIM avec un générique (qui ne se présentait pas avec le princeps) relèvent également de la pharmacovigilance, surtout dans la situation de controverse à ce sujet chez les professionnels de santé et les patients. On a l'illustration avec les antiépileptiques ou les substituts des hormones thyroïdiennes de l'intérêt de relever ces observations. Avoir une réelle base de données statistiques sur le sujet permettrait de mieux trancher le débat.

Un EIM grave d'hémorragie sous dabigatran a été répertorié (cas n°5) mais non déclaré. Il s'agit du seul EIM dont la source d'information était l'hôpital à la sortie du patient. Le praticien a explicitement dit en me rendant les résultats ne pas avoir déclaré car il estimait que l'hôpital avait dû le faire. Aucune déclaration n'est parvenue au CRPV sur ce sujet pendant la période de recrutement du médecin concerné. Ce cas démontre que les EIM graves ayant conduit à une hospitalisation, sont pour les MG à déclarer par les praticiens hospitaliers qui sont les premiers à les constater.

Quatre cas médicalement significatif et connus n'ont pas été déclarés (cas n°2, 4, 12 et 13). Il semble que les médecins n'ont pas saisi que les EIM influençant la prise en charge du patient étaient à considérer au même titre que les EIM graves.

c) Les sources d'information

En s'intéressant à la source de l'information, on constate que le médecin est très dépendant de ce que lui décrit patient. En effet, 86,3% des EIM étaient donnés par le patient contre 10,8% trouvés par le médecin. Les autres cas se partageaient entre les membres de l'entourage familial et l'hôpital. La recherche d'EIM devrait peut-être faire partie intégrante de l'interrogatoire lors d'un examen médical.

C. Le questionnaire de retour d'expérience

La formation a été bien accueillie par les médecins, le « kit de déclaration » également, avec des moyennes respectives de 7,7/10 et 7,8/10. Ils n'ont pas été des freins à l'expérience et nous avons probablement évité, comme souhaité, le biais d'un recrutement de médecin insuffisamment formé à la pharmacovigilance. C'est surtout le caractère utile et pratique qui a été mis en avant dans les réponses, ce qui semble conforme aux résultats obtenus par Gerritsen en 2011 [35] quant à une efficacité supérieure d'une formation pratique par rapport à une formation théorique.

L'opinion des médecins sur l'influence de la formation dans leur pratique à venir reste positive avec une moyenne 6,5/10. On peut considérer ce résultat comme le reflet de la difficulté d'impliquer les MG sur le long terme. La simplicité de la déclaration a été citée par 5 médecins comme un argument favorable à de nouvelles déclarations, ce qui est rassurant par rapport aux résultats du premier questionnaire qui critiquaient sa complexité.

L'exhaustivité du recueil des EIM est satisfaisante, avec une moyenne de 7,7/10 pour l'auto évaluation des médecins. Les manquements sont expliqués majoritairement par des oublis ou un manque de temps. Ce sont les mêmes raisons de sous-notification retrouvées dans la littérature, notamment dans le travail de Lopez-Gonzalez de 2009 [30].

On constate également que les médecins ont retiré une certaine satisfaction à leurs participations avec une moyenne de 7,4/10. Il en est de même pour l'importance qu'ils accordent à la pharmacovigilance avec une moyenne de 9/10. On notera que 5 d'entre eux ont insisté sur le fait qu'ils limitaient son intérêt au cas graves ou inattendus. Aucun n'a cité le médicalement significatif. Il semble aussi qu'ils n'accordent pas d'intérêt à la déclaration de tous les EIM. Le manque de temps a été de nouveau cité.

Les MG évaluent leur rôle dans le système de pharmacovigilance avec une note moyenne de 7,1/10. Ils se considèrent comme en première ligne mais le rôle des autres professionnels de santé, médecins spécialistes, pharmaciens est également mis en avant.

Dans les propositions d'amélioration des médecins, tous ont considéré qu'il y avait des choses à faire, la rémunération de la déclaration est peu mise en avant (3/18), les formations initiales (13/18) et continues (12/18) ont été fortement cité, ainsi que la déclaration simplifiée (13/18). Les médecins ont également proposés d'autres solutions :

- Favoriser les voies dématérialisées: téléphonique, internet ou intégration de la déclaration aux logiciels médicaux au même titre que les demandes d'ALD par exemple,
- Agir sur l'industrie pharmaceutique : le rapport de proximité des représentants de laboratoire avec les médecins a été mis en avant, en émettant le souhait qu'ils soient plus « informateurs que vendeurs », contraindre les laboratoires à plus communiqué auprès des médecins sur les EIM de leurs médicaments et indiquer aux patients la possibilité de déclarer sur les notices médicamenteuses,
- Avoir des piqûres de rappel sur le sujet, par mail, courrier ou appels téléphoniques « au même titre que pour les retraits du marché, ou les problèmes sanitaires tels que les épidémies »,
- Sensibiliser la population au problème, et à la possibilité de déclarer seul ou avec l'aide de leur médecin,
- Avoir un retour sur la déclaration, ce qui est déjà fait au CRPV de Lille,
- Renforcer les structures existantes, sans plus de précision,
- Communiquer sur le risque médico-légal en l'absence de déclaration.

D. Perspectives

Au vu des résultats, peu d'effets indésirables graves, inattendus ou médicalement significatif sont observés en MG. On peut se demander si pour diminuer la sous déclaration en pharmacovigilance, les efforts de la médecine générale sont à prioriser ?

Concernant des voies d'amélioration en médecine générale, les médecins plébiscitent une formation pratique qui est pour le moment trop rare et insuffisante à la fois à la faculté et en FMC.

Il paraît important de prendre en compte le manque de temps des médecins généralistes, par des déclarations papier simplifiées, et des voies déclaratives autres en mettant aussi en avant la voie téléphonique et les voies informatisées. Proposer une intégration dans les logiciels médicaux semble une excellente idée, à la fois pour le côté pratique et un aspect « publicitaire » indirect auprès des médecins. On peut citer la création du site internet du CRPV de Lille [44] et le travail de thèse de Michaël Rochoy en cours de publication.

Les pistes d'amélioration visant l'industrie pharmaceutique et les administrations sont intéressantes comme informer les patients au travers des notices, ou au sein des pharmacies sur les déclarations d'EIM. Il est également important d'assurer une plus grande indépendance des autorités : HAS, ANSM,… pour rendre la confiance à certains médecins et aux patients.

Le rapport de proximité des visiteurs médicaux et la nécessité de « piqures de rappel » semblent de bonnes pistes, en contraignant par exemple la fonction de visiteur à plus de transparence dans le domaine et à une forme de publicité autour des déclarations, ou en donnant les moyens aux CRPV d'avoir le même type de rapport : sous forme de visite des professionnels, ou de contacts plus privilégiés au travers de mails, courriers, ou appel téléphonique pour tenter de briser la logique du modèle de satisfaction des besoins. En effet, Belton [42] a montré que les médecins déclarent plus souvent aux laboratoires qu'aux agences nationales. Et le travail de Herdeiro [43] en donne une explication basée sur le modèle de satisfaction des besoins, en considérant 2 types de facteurs influençant la déclaration (Fig. 14) :

- Des facteurs intrinsèques déjà en partie exprimés plus haut : la formation, la qualité des sources d'information et la disponibilité des médecins dans leurs activités,
- Des facteurs extrinsèques qui influent sur le médecin : l'administration qui est vu comme cause d'ennuis, CRPV inclus, les laboratoires pharmaceutiques apportant de nouvelles solutions thérapeutiques, et apprécié grâce à un rapport de proximité et les patients.

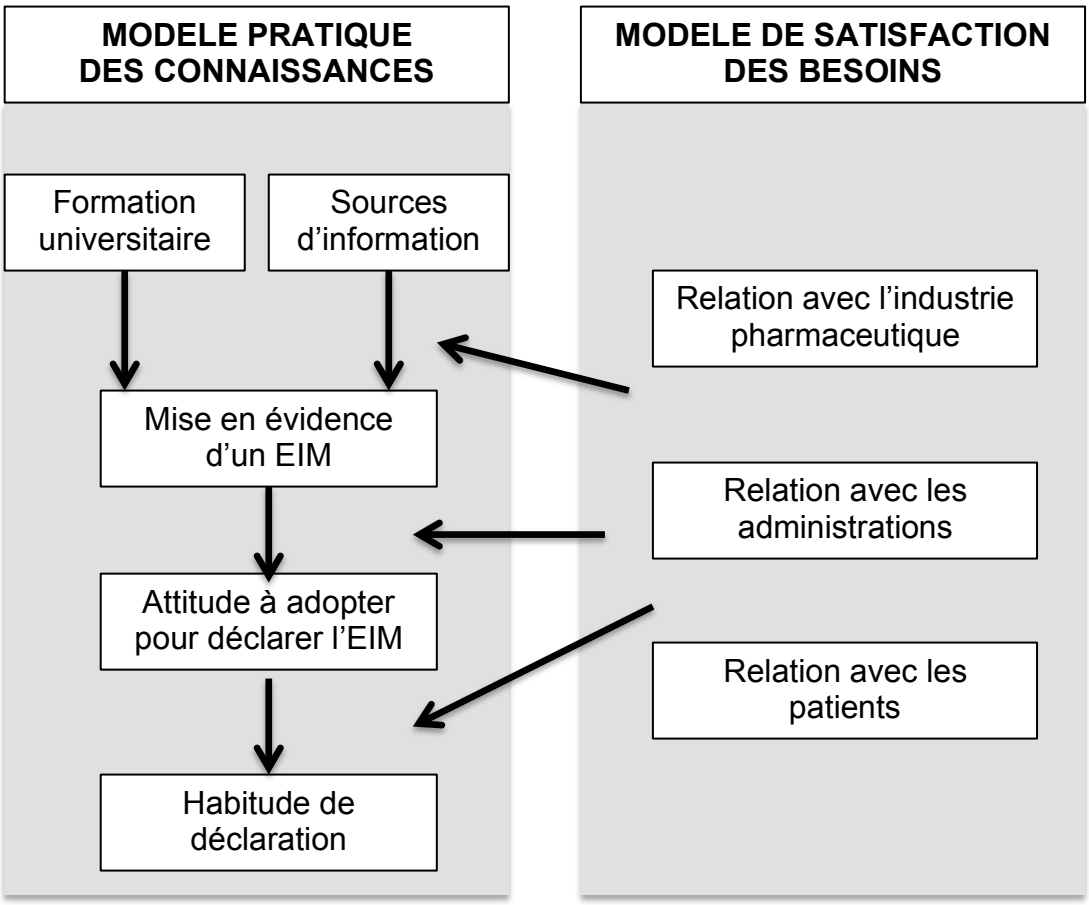


Figure 14 : Modèle de satisfaction des besoins. D'après Herdeiro [43]

VI. CONCLUSION

Les EIM sont une cause importante d'hospitalisation. Leurs préventions et leurs connaissances passent par la pharmacovigilance. Cette dernière est sous utilisée, il paraît donc important d'améliorer le taux de déclaration. Notre travail auprès de 18 médecins généralistes pendant 1 mois, a permis d'observer 242 EIM, seuls 3 EIM (1,2%) étaient graves. Nos résultats montrent qu'en médecine générale, on observe très majoritairement des cas non graves et connus. Les moyens à investir pour augmenter les déclarations ne sont peut être pas à mettre en médecine générale. La formation en pharmacovigilance a une influence bénéfique sur les déclarations, surtout si elle s'axe sur l'aspect pratique. Il faudrait également se concentrer sur l'importance de déclarer les cas médicalement significatif et les EIM non connus. D'autres pistes d'amélioration ont été mises en évidence dans notre travail, notamment sensibiliser les patients, et améliorer les relations entre les professionnels de santé et les CRPV. On peut également citer la création du site du CRPV de Lille. Il serait intéressant de vérifier l'influence de notre expérience à long terme sur les déclarations, en recontactant dans quelques mois les médecins recrutés.

VII. BIBLIOGRAPHIE

[1] Communiqué de la ministre des affaires sociales et de la santé. Pilules de 3ème et 4ème générations : Marisol Touraine réaffirme l'importance de la contraception dans les meilleures conditions de sécurité [en ligne]. Janvier 2013 [consulté le 05/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Pilules-de-3eme-et-4eme-generations-l-ANSM-a-participe-a-la-conference-de-presse-du-ministere-des-affaires-sociales-et-de-la-sante

[2] Agence France Presse. Furosémide Téva : une erreur d'une patiente à l'origine de l'affaire [en ligne]. Juillet 2013 [consulté le 05/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://www.francetvinfo.fr/sante/teva/furosemide-teva-une-erreur-d-une-patiente-a-l-origine-de-l-affaire_366766.html

[3] Benkimoun P, Cabut S. Les tontons flingueurs du médicament [en ligne]. Octobre 2012 [consulté le 05/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/09/20/les-tontons-flingueurs-de-la-pharmacie_1763262_1650684.html

[4] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les médicaments sous surveillance renforcée – Evolution depuis janvier 2011 – Point d'information [en ligne]. Octobre 2011 [consulté le 05/02/2014].
Disponibilité sur internet : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Evolution-depuis-janvier-2011-Point-d-information

[5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Surveillance des médicaments [en ligne]. Avril 2013 [consulté le 05/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0

[6] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance [en ligne]. Janvier 2014 [consulté le 06/02/2014]. Disponibilité sur internet :

http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0

[7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Surveillance des vaccins [en ligne]. Avril 2013 [consulté le 06/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Surveillance-des-vaccins-politique-vaccinale/(offset)/0

[8] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques [en ligne]. Octobre 2013 [consulté le 06/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2

[9] Gallay A-L, Hermitte D. Le baromètre des droits des malades [en ligne]. Mars 2011 [consulté le 10/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://www.leciss.org/sites/default/files/110303_BarometreDroitsMalades_CISS.pdf

[10] Gallay A-L, Arthur A. Le baromètre des droits des malades [en ligne]. Février 2012 [consulté le 10/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://www.leciss.org/sites/default/files/120302_Barometre-Droits-des-Malades_Rapport2012-LH2-pour-CISS.pdf

[11] Guigues B. La contraception oestroprogestative, retour sur les événements de l'année 2013 [en ligne]. Décembre 2013 [consulté le 11/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1710831/fr/contraception

[12] Vilain A, Mouquet M-C. Les interruptions volontaires de grossesse en 2012. Etudes et Résultats, n°884, Drees, Juin 2014.

[13] Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 177-181.

[14] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rapport d'activité Pharmacovigilance 2008 [en ligne]. Juillet 2008 [consulté le 10/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a0020b0498d241c523a0e1305a6108a2.pdf

[15] Coget C. La pharmacovigilance et les médecins généralistes : étude qualitative sur les motifs d'implication des omnipraticiens dans les outils de surveillance des médicaments et notamment, dans la fiche de déclaration d'effet indésirable médicamenteux. Th: Med.: Lille: 2011.

[16] Sanglier J. La déclaration des effets indésirables médicamenteux en médecine générale. Etude descriptive sur une période de trois mois évaluant l'intérêt d'une fiche de déclaration simplifiée. Th: Med.: Nice: 2007.

[17] Code de la Santé Publique. Article 5121-151 [en ligne]. Novembre 2012 [consulté le 20/01/2014]. Disponibilité sur internet : www.legifrance.gouv

[18] Code de la Santé Publique. Article 5121-152 [en ligne]. Novembre 2012 [consulté le 20/01/2014]. Disponibilité sur internet : www.legifrance.gouv

[19] Code de la Santé Publique. Article 5121-161 [en ligne]. Novembre 2012 [consulté le 20/01/2014]. Disponibilité sur internet : www.legifrance.gouv

[20] Médicaments.gouv.fr. Déclaration des effets indésirables [en ligne]. Septembre 2013 [consulté le 11/02/2014]. Disponibilité sur internet : http://www.sante.gouv.fr/la-declaration-des-effets-indesirables.html

[21] Boulos M. Nouvelles dispositions relatives aux rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et Mesures transitoires [en ligne]. Juin 2012 [consulté le 27/06/2014]. Disponibilité sur internet : http://ansm.sante.fr/

[22] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (page consulté le 20/05/2014). Signaler un effet indésirable [en ligne].

http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#effet

[23] Lillo-Le Louët A. Fonctionnement des centres régionaux de pharmacovigilance [en ligne]. Disponibilité sur internet : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fonctionnement_des_Centres_regionaux_de_pharmacovigilance.pdf

[24] Hazell L, Shakir A.W. S. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A systematic review. Drug Safety 2006; 29 (5): 385-396

[25] Giet D. Ecologie des soins médicaux, carré de white, soins primaires et médecine générale. Rev Med Liege 2006 ; 61 : 5-6 : 277-284.

[26] Société Française de Médecine Générale. Le carré de white [en ligne]. Disponibilité sur internet : www.sfmg.org

[27] Palleria C, Leporini C, Chimirri S, Marrazzo G, Sacchetta S, Bruno L, *et al*. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two "challenging" case reports. J Pharmacol Pharmacother 2013;4:66-72.

[28] Hasforda J, Goettlera M, Munterb K.-H, Müller-Oerlinghausenb B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. Journal of Clinical Epidemiology 55 (2002) 945–950

[29] Bégaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier J. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France, Thérapie, 1985 ; 40 : 111-8

[30] Lopez-Gonzalez E[1], Herdeiro MT, Figueiras A.Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2009;32(1):19-31

[31] Aagaard L, Nielsen L H, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004 to 2006. Drug Saf 2009; 32 (11): 1067-1074.

[32] Nasrallah-Irles D, Castot A, Thomas L, Babai S, Delorme B, Le-Louët H. Signalement d'événements indésirables par les patients : étude pilote réalisée avec la collaboration d'associations de patients. Thérapie 2008 Septembre-Octobre; 63 (5): 385–392.

[33] Bongard V, Ménard-Taché S, Bagheri H, Kabiri K, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J L. Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. Br J Clin Pharmacol 2002, 54 : 433–436

[34] Pouchain D. Pourquoi faire une thèse en médecine générale ? Et comment optimiser le recrutement des médecins et l'inclusion des patients ? [en ligne]. Janvier 2011 [consulté le 18/12/2013]. Disponibilité sur internet : http://www.journee-recherche-mg-grandouest.fr/

[35] Gerritsen R, Faddegon H, Dijkers F, Van Grootheest K, Van Puijenbroek E. Effectiveness of pharmacovigilance training of general practitioners, a retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods. Drug Saf 2011 ; 34 (9) : 755-762

[36] Le Breton-Lerouvillois G. La démographie médicale en région Nord Pas-de-Calais. Situation en 2013 [en ligne]. 2013 [consulté le 01/09/2014]. Disponibilité sur internet :http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/nord_pas_de_calais_2013.pdf

[37] DREES. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. Etudes et résultats. n°440, Novembre 2005

[38] Fayolle F. Iatrogénie médicamenteuse en médecine générale : à propos de deux enquêtes auprès des maîtres de stage de Franche-Comté. Th: Med.: Besançon: 2006.

[39] Léro-Troublet Briole M. Le patient, son médecin généraliste et l'effet indésirable médicamenteux. A propos de 153 cas de patients déclarant un effet indésirable médicamenteux. Th: Med.: Toulouse III: 2009

[40] Chouilly J. Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique? A partir d'une étude de 2380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français. Th: Med.: Poitiers: 2009

[41] Figueras A, Herdeiro M T, Polonias J, Gestal-Otero J J. An Educational Intervention to Improve Physician Reporting of Adverse Drug Reactions. A Cluster-Randomized Controlled Trial. JAMA. 2006 ; 296 : 1086-1093

[42] Belton K.J. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. European Journal of Clinical Pharmacology 52, 423–427

[43] Herdeiro M T, Polonia J, Gestal-Otero J J, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. J Eval Clin Pract. 2004 Nov; 10(4): 483-9.

[44] Centre Régional de Pharmacovigilance Lille Nord Pas-de-Calais (page consultée le 02/09/2014) [en ligne]. http://pharmacovigilance-npdc.fr/

VIII. ANNEXES

Annexe 1 Imprimé CERFA de déclaration 68

Annexe 2 Imprimé de déclaration simplifié du CRPV de Lille 69

Annexe 3 Questionnaire d'identification 70

Annexe 4 Powerpoint de formation 71

Annexe 5 Pense bête de déclaration 77

Annexe 6 Site internet à destination des médecins recrutés 79

Annexe 7 Tableau de recueil des EIM non graves et connus 80

Annexe 8 Questionnaire de retour d'expérience 81

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANCAISE

Imprimer le formulaire
Réinitialiser le formulaire
Transmettre

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

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

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV DONT VOUS DEPENDEZ GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité

Nom (3 premières lettres)

Prénom (première lettre)

Sexe ☐ F ☐ M

Poids kg Taille m

Date de Naissance

Jour mois année

Ou

Age ans

Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :

☐ par le nouveau-né
- ☐ directement
- ☐ via l'allaitement

☐ par la mère durant la grossesse lors du trimestre(s)
si disponible, indiquer la date des dernières règles

☐ par le père

Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)

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

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

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

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

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

Déclaration d'hémovigilance : oui ☐ non ☐

Effet

Département de survenue

Date de survenue

Jour mois année

Durée de l'effet ans

Nature et description de l'effet :
Utiliser le cadre ci-après

Gravité

- ☐ **Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation**
- ☐ **Incapacité ou invalidité permanente**
- ☐ **Mise en jeu du pronostic vital**
- ☐ **Décès**
- ☐ **Anomalie ou malformation congénitale**
- ☐ **Autre situation médicale grave**
- ☐ **Non grave**

Evolution

- ☐ **Guérison**
  - ☐ sans séquelle
  - ☐ avec séquelles
  - ☐ en cours
- ☐ **Sujet non encore rétabli**
- ☐ **Décès**
  - ☐ dû à l'effet
  - ☐ auquel l'effet a pu contribuer
  - ☐ sans rapport avec l'effet
- ☐ **Inconnue**

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :
- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

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

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

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

Annexe 1 Imprimé CERFA de déclaration

N° LL

NOTIFICATEUR :
Nom :
Prénom :
Adresse :

Tél :

Centre Régional de Pharmacovigilance
CHRU de Lille
1, place de Verdun – 59045 Lille cedex
Fax : 03/20/44/56/87 – Tél : 03/20/96/18/18
E-mail : crpv@chru-lille.fr

MALADE :

Nom (3 premières lettres) : ☐☐☐

Prénom : ---------- Ville (ou code postal) : ----------

Date de naissance (ou âge) : ---------- Sexe : ---------- Taille : ---------- Poids : ----------

Antécédents et terrain : ----------

MANIFESTATION INDÉSIRABLE OBSERVÉE : ----------

Date de début des symptômes : ----------

Gravité : Non grave ☐ Hospitalisation ou prolongation ☐

Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐

TRAITEMENTS :

MÉDICAMENT	VOIE	POSOLOGIE	DATE DEBUT TRAITEMENT	ARRET DU TRAITEMENT	MOTIF DE PRESCRIPTION
				NON OUI Date :	
				NON OUI Date :	
				NON OUI Date :	
				NON OUI Date :	
				NON OUI Date :	
				NON OUI Date :	
				NON OUI Date :	
				NON OUI Date :	

MÉDICAMENT(S) SUPPOSÉ(S) RESPONSABLE(S) : ----------

CHRONOLOGIE D'APPARITION ET DESCRIPTION DE LA MANIFESTATION INDÉSIRABLE :

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ET RÉSULTATS :

AUTRES ETIOLOGIES EVOQUEES :

ÉVOLUTION DE LA MANIFESTATION INDESIRABLE: à la date du ----------

- Connue : ☐ Inconnue : ☐
- Régression complète ? Oui : ☐ Non : ☐
  Si oui, délai de régression : ----------
- L'effet a-t-il nécessité un traitement ? : Oui : ☐ Non : ☐
  Si oui, lequel ? ----------
- Séquelles : Oui : ☐ Non : ☐
  Si oui, lesquelles ? ----------
- Le traitement a-t-il été repris (aux mêmes doses) ? Oui : ☐ Non : ☐
- Si oui, les symptômes sont-ils réapparus ? Oui : ☐ Non : ☐

Annexe 2 Imprimé de déclaration simplifié du CRPV de Lille

Annexe 3 Questionnaire d'identification

Déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes : pour quoi ?

Nom :

Prénom :

Téléphone :

Adresse mail :

Age :

Sexe :

Depuis quand êtes vous installé ?

Activité nb d'acte moyen par jour ?

Vos dossiers médicaux sont t ils informatisés ?

Avez vous eu une formation (initiale ou continue) sur la pharmacovigilance ? Comment et Par qui ? Etait elle suffisante d'après vous ?

Avez vous déjà fait une déclaration de pharmacovigilance ? (non, une, plusieurs)

A qui ? Est ce que ça s'est bien passé ? Y a t il eu des problèmes ? Lesquels ?

A qui déclarer ? Comment ?

Etes vous abonné a une revue médicale ?

Utilisez vous une base de données médicamenteuse laquelle ? (vidal papier, e vidal, BCB)

Avez vous internet au cabinet ?

Utilisez vous internet pour vos questions ou votre formation professionnelle ?

PHARMACOVIGILANCE EN MÉDECINE GÉNÉRALE (FORMATION)

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE BULCOURT LUDOVIC

PHARMACOVIGILANCE : DÉFINITION

La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Elle repose essentiellement sur le recueil de la notification spontanée des effets indésirables.
Le CRPV (Centre Régionale de Pharmacovigilance) peut également vous aider au diagnostic d'EIM ou vous aider sur le bon usage médicamenteux.

Qui déclare?
- tous les professionnels de santé
- les patients ou association de patient

2 systèmes coexistent :
31 CRPV qui remontent leurs résultats tous les 15 jours
Les labos tous les 6 mois à 3 ans

Source ANSM :
http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0

PHARMACOVIGILANCE : INTÉRÊTS ?

Améliorer la connaissance des médicaments :

- Réévaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments
- Identifier de nouveaux EIM
- Identifier de nouvelles contre-indications
- Ajouter de nouvelles indications ...

En bref : Chercher à limiter la iatrogénie des médicaments et donc ses risques.

Pourquoi ?
Etudes cliniques : population réduite homogène
Vraie vie : population large hétérogène

LA RÉGLEMENTATION

Des changements depuis le 8 novembre 2012

Avant
Obligation des professionnels à déclarer les EIM graves (hospitalisation ou décès...) ou inattendus qu'ils observaient.

Maintenant
Obligation de déclarer TOUS les EIM (y compris les plus anodins et connus)
Possibilité aux patients de déclarer (seul ou avec un professionnel de santé)
Normes Européennes

Annexe 4 Powerpoint de formation

CONTEXTE

- Les différents travaux montrent une sous-déclaration, en particulier en médecine générale
- En 2007, 1 effet indésirable sur 24 443 serait déclaré.
  (1/4610 si EIM grave ou secondaire à un nouveau médicament)
- En 2007, 7% seulement des déclarations provenaient des généralistes.
- Les solutions proposées : mieux former les médecins, améliorer les relations entre professionnels, simplifier la déclaration
- Une cause évoquée pour cette sous-déclaration: caractère anodin ou connu des EIM en médecine générale

OBJECTIFS DE MA THÈSE

- A quels EIM les médecins généralistes sont-ils confrontés ?
- Si les EIM en MG sont en majorité anodins et connus, cela explique-il le manque de déclaration des MG dans la pharmacovigilance ?
- Formation, outils simplifiés de déclaration, coordination interprofessionnelle avec le CRPV influencent-ils la déclaration des MG ?

QUELQUES PRÉCISIONS

Tout déclarer semble déconnecté de la réalité

➡ Uniquement EIM graves et inattendus pour cette thèse!!

Si vous souhaitez appliquer les textes au pied de la lettre, faites-le! (et dans ce cas ne pas indiquer sur le recueil des cas anodins connus)

Définition d'un EIM grave :
Décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité, anomalie ou malformation congénitale, autre critère médicalement important (cas qui influence votre PEC)

Définition d'un EIM inattendu :
EIM non identifié dans le RCP (dans le « Vidal / notice »)

QU'EST-CE QUE JE VOUS DEMANDE?

Pendant un mois :

- Déclarer tous les EIM graves ou inattendus au CRPV de Lille
  Différentes modalités vous sont proposées à vous de choisir!!
- Noter tous les autres EIM (anodin et connus) sur une feuille
  1 ligne par cas avec le médicament, l'EIM, la source (médecin/patient/famille...)
- Répondre à un questionnaire de retour d'expérience

QUELQUES EXEMPLES

A/ Votre patient présente des crampes après l'introduction d'une statine (Tahor®) et vous le signale

EIM connu anodin

Pas d'obligation de déclaration pour la thèse

je prends ma feuille : Tahor®, crampes , patient

QUELQUES EXEMPLES

B/ Votre patient sans ATCD doit être dialysé en urgence suite à la prise d'AINS (Voltarene®)

EIM grave

Je déclare au CRPV

QUELQUES EXEMPLES

C/ Un patient polymédiqué (diurétique/IEC/AINS/ARA II) présente une insuffisance rénale sévère nécessitant son hospitalisation

EIM grave

Je déclare au CRPV

L'intérêt de ce cas est de rappeler qu'on n'a pas à prouver l'imputabilité, c'est au CRPV de trancher. En effet chacun de ces médicaments est susceptible de provoquer une insuffisance rénale, et leur association d'autant plus.

Et aussi d'identifier les conditions de survenue (déshydratation, âge, sepsis, ...) : mise en évidence de FdR particuliers.

QUELQUES EXEMPLES

D/ Un patient présente un oedème de Quincke suite à la prise d'amoxicilline

1/ l'allergie n'était pas connue

EIM grave

Je déclare au CRPV

2/ l'allergie était connue

EIM grave

Je déclare au CRPV

~~Responsabilité médicale~~

Identifier la faille ➔ gestion des risques

QUELQUES EXEMPLES

E/ Un patient présente un jaunissement des dents après 3 jours de trt par amoxicilline buvable

EIM inattendu

Je déclare au CRPV

vrai cas qui m'a été proposé par le CRPV

Vous vous êtes probablement dit : je ne sais pas.

Si vous souhaitez un conseil pour des cas ou vous avez un doute : appelez le CRPV le plus gros de leur temps de travail est consacré à répondre à ce genre de question.

QUELQUES EXEMPLES

F/ Votre patient veut de l'Augmentin®

Quand vous lui demandez pourquoi, il répond:

« ça marche bien quand je suis constipé »

Mésusage

Je déclare au CRPV

COMMENT DECLARER?

Lorsque l'EIM est non grave et connu ...

Exemple de ce que je souhaite récupérer :

(votre nom prénom en début de page) Dr Yann Trogénie

1. **Augmentin / diarrhée / patient**
2. **Codoliprane / somnolence /médecin**
3. **Solupred / trouble du sommeil / patient**
4. **Titanoréine / eczéma de la main / conjoint**
5. **(médicament, type EIM, source)**

COMMENT DÉCLARER LES CAS GRAVES/ INATTENDUS

Déclarer au CRPV de Lille (pas au labo)

Pour chaque cas vous êtes libres d'utiliser n'importe lequel de ces moyens :

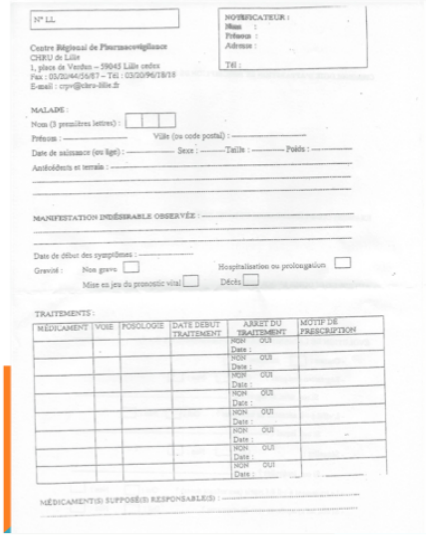
1. Courrier
2. Formulaire cerfa
3. Formulaire simplifié du CRPV de Lille

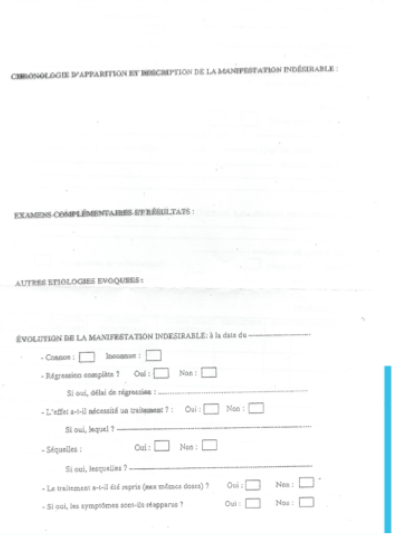
} fax/mail/envoi postal au CRPV de Lille

4. Appel au CRPV (un des membres rédigera directement la déclaration avec vous)
5. Déclaration sur le site de l'ANSM
   http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante

LE CERFA

LE MODELE DU CRPV





LE COURRIER

Vous le faites comme bon vous semble mais il doit contenir :

Votre identité

Identité du patient

Sexe

Âge

ATCD

TTT en cours

Chronologie des faits

INFORMATIONS PRATIQUES

Adresse postale du CRPV de Lille :
Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments
CHRU - 1 place de Verdun
59045 Lille cedex

Fax du CRPV de Lille :
03 20 44 56 87

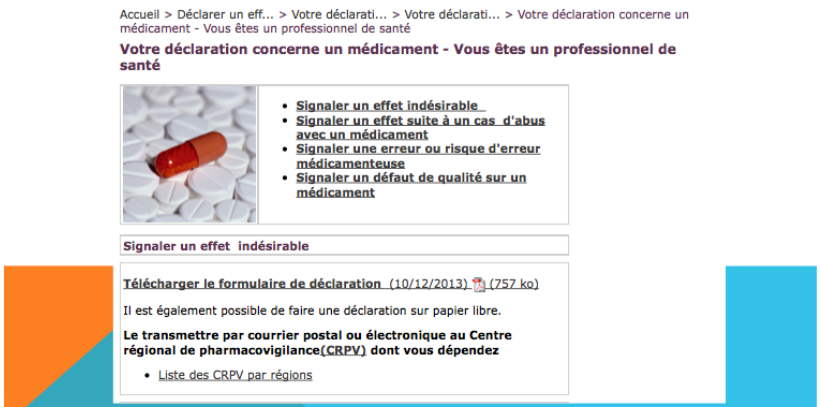
Téléphone :
03 20 96 18 18

Mail du CRPV de Lille :
pharmacovigilance@chru-lille.fr

CONCERNANT LE CERFA

Il est possible de le remplir en ligne

http://ansm.sante.fr/content/download/55413/713865/version/3/file/20131205Formulaire_Declaration-EI_PS3.pdf



Accueil > Déclarer un eff... > Votre déclarati... > Votre déclarati... > Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un professionnel de santé

Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un professionnel de santé

- **Signaler un effet indésirable**
- **Signaler un effet suite à un cas d'abus avec un médicament**
- **Signaler une erreur ou risque d'erreur médicamenteuse**
- **Signaler un défaut de qualité sur un médicament**

Signaler un effet indésirable

Télécharger le formulaire de déclaration (10/12/2013) (757 ko)

Il est également possible de faire une déclaration sur papier libre.

Le transmettre par courrier postal ou électronique au Centre régional de pharmacovigilance(CRPV) dont vous dépendez

- Liste des CRPV par régions

APPEL TÉLÉPHONIQUE

Tél : 03 20 96 18 18

« Bonjour je suis médecin, je veux faire une déclaration de Pharmacovigilance » ou « j'ai une question sur un EIM »

On vous passera une personne compétente qui remplira la déclaration en vous posant des questions.

Généralement le Dr Sophie Gautier ou le Dr Johanna Béné

BESOIN D'AIDE ?

J'ai créer un site internet avec toutes les coordonnées utiles, les liens vers les sites, mes documents...

http://sitetheseludo.free.fr

(la publicité n'est pas de mon fait désolé, c'est lié à l'hébergement)

Mon mail :

sitetheseludo@free.fr

Téléphoner au CRPV de Lille :

03 20 96 18 18

MERCI

Tout d'abord merci de votre attention

Et surtout de votre participation

COMMENT DECLARER UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX AU CRPV DE LILLE ?

« Déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes : pour quoi ? »
Thèse Ludovic Bulcourt, médecin généraliste

Ce que je dois déclarer

Rappel réglementation:
Tous les professionnels ont obligation de déclarer tous les effets indésirables médicamenteux (EIM).
Pour la thèse, vous pouvez tous déclarer au CRPV de Lille.

Déclarer au CRPV les EIM graves ou inattendus
(je ne déclare pas au laboratoire pendant cette période)

Grave : décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité, anomalie ou malformation congénitale, autre critère médicalement important : mésusage, ou qui influence significativement votre prise en charge
Inattendu : pas répertorié dans le RCP (vidal/notice/BCB, ...)

Je note sur une feuille les cas que j'ai déclaré pour vérifier la concordance entre ce que j'ai transmis et les documents rendus à Ludovic par le CRPV

Noter les cas non graves et connus sur une feuille
(non déclarer au CRPV)

Médicament impliqué — **Type d'EIM** — **Source d'information**

Exemples :

Augmentin	Diarrhées	Patient
Codoliprane	Somnolence	Médecin

Comment déclarer au CRPV?

J'ai le choix:

Par **téléphone** **03 20 96 18 18**
(je peux demander Le Dr Sophie Gautier ou le Dr Johanna Béné)

Par **écrit** (là encore j'ai le choix)

➢**Courrier** (mon identité, identité du patient, sexe, âge, ATCD, TTT en cours, chronologie des faits)
➢**Imprimé national (cerfa)** donné par Ludo ou disponible sur le site de l'ansm
➢**Imprimé simplifié du CRPV de Lille** donné par Ludo ou dispo ici (mettre sur un site perso ?)

Je communique le document : voie postale / fax / mail

Par **internet**

➢Je vais sur le site de l'ANSM
➢Je remplis le document et au lieu de l'imprimer je clique sur transmettre en haut à droite du document.

Informations pratiques

Adresse postale du CRPV de Lille :
Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments
CHRU - 1 place de Verdun
59045 Lille cedex

Téléphone du CRPV de Lille :
03 20 96 18 18

Fax du CRPV de Lille
03 20 44 56 87

Mail du CRPV de Lille
pharmacovigilance@chru-lille.fr

J'ai besoin d'aide:
Je peux téléphoner au CRPV
Je peux contacter Ludovic Bulcourt par mail:
sitetheseludo@free.fr
Le site internet de Ludovic :
http://sitetheseludo.free.fr

Déclaration de effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes : pour quoi ?

THÈSE DE PHARMACOVIGILANCE DE LUDOVIC BULCOURT

Bulcourt Ludovic

Ce site a pour vocation d'aider les médecins participant à ma thèse de médecine générale, celui-ci sera probablement supprimé après celle-ci.

Dans l'hypothèse peu probable, où vous ne participez pas à cette thèse bonne lecture. Et si vous avez été interessé ou souhaitez en tant que médecin généraliste du Nord Pas de Calais participer vous pouvez me joindre à ce mail : sitetheseludo@free.fr

Documents utiles :

Je souhaite récupérer la fiche CERFA de déclaration

pour une déclaration papier ou en ligne

Télécharger le formulaire CERFA de déclaration

pour une déclaration en ligne je remplis le document et clique en haut à droite «transmettre».

Je souhaite récupérer la fiche de déclaration du CRPV de Lille :

imprimé du CRPV de Lille format pdf

Liens et coordonnées utiles :

Adresse postale du CRPV de Lille :
Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments
CHRU - 1 place de Verdun
59045 Lille cedex

Fax du CRPV de Lille
03 20 44 56 87

Téléphone du CRPV de Lille
03 20 96 18 18
(vous pouvez demander le Dr Sophie Gautier ou le Dr Johanna Bené)

Je souhaite récupérer la fiche de déclaration du CRPV de Lille :

imprimé du CRPV de Lille format pdf

Je souhaite revoir la formation de Ludovic :

fichier pdf / fichier powepoint

Je souhaite récupérer le pense bête de Ludovic :

fichier pdf / fichier powerpoint

Téléphone du CRPV de Lille
03 20 96 18 18
(vous pouvez demander le Dr Sophie Gautier ou le Dr Johanna Bené)

Mail du CRPV de Lille
pharmacovigilance@chru-lille.fr

Je n'exerce pas dans le Nord Pas de Calais mais je veux déclarer un effet indésirable médicamenteux :

http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante
ou
http://www.centres-pharmacovigilance.net

Créé sur un Mac

Annexe 7 Tableau de recueil des EIM non graves et connus

Recueil des effets indésirables non grave connus que je n'ai pas déclaré

	Nom du médecin / Prénom du médecin		Pas besoin d'identité dans cette colonne
Numéro du cas	médicament(s) suspecté(s)	type d'effets indésirables (diarrhée/asthénie/...)	Source d'info (patient/médecin/conjoint/...)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

Annexe 8 Questionnaire de retour d'expérience

QUESTIONNAIRE RETOUR D'EXPERIENCE

A propos des déclarations au CRPV

Avez-vous déclaré au CRPV de Lille pendant cette expérience ?

- Si oui… Combien de fois ?

Comment cela s'est-il passé ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Très mal	Très bien

pourquoi ?

Quel(s) moyen(s) avez-vous utilisé ?

Pourquoi ?

- Si non… Pourquoi ?
  Ex : je n'ai rien vu, j'ai pas eu le temps etc…

A propos de la formation et des outils mis à disposition

Comment avez-vous trouvé la formation?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Inutile	Indispensable

Comment avez-vous trouvé les outils mis à votre disposition ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Inefficaces	Parfaitement efficients

Pourquoi ?

Dans votre pratique à venir, la formation et les outils fournis vont-ils favoriser les déclarations de pharmacovigilance?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Absolument	Oui je pense tout déclarer

Pourquoi ?

A propos de l'expérience

Pensez-vous avoir joué le jeu et déclaré comme convenu ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas du tout	Entièrement

Pourquoi ?

Êtes-vous satisfaits d'avoir participé à cette expérience?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas du tout	Entièrement

Pourquoi ?

Quel est maintenant votre point de vue sur la pharmacovigilance ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Inutile — Indispensable

Pourquoi ?

et le rôle du médecin généraliste en pharmacovigilance ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Le médecin généraliste n'est pas concerné — Le médecin généraliste doit en être l'acteur central

Pourquoi ?

D'après vous, quels moyens faudrait-il mettre en œuvre pour améliorer les déclarations chez les médecins généralistes ?

- ☐ Formation à la fac
- ☐ FMC
- ☐ Déclaration simplifiée
- ☐ Rémunération
- ☐ Rien
- ☐ Autre : .....

AUTEUR : Bulcourt Ludovic

Date de Soutenance : 07 octobre 2014

Titre de la Thèse : Déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes : pour quoi ?

Thèse – Médecine – Lille 2014

Cadre de classement : Pharmacovigilance

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : médecine générale, pharmacovigilance, effets indésirables médicamenteux, formation, déclaration

Résumé : **Déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes : pour quoi ?**

Contexte : La sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux est un problème important en pharmacovigilance et de nombreuses études sur le sujet montre une faible participation des médecins généralistes.
Méthode : Dix-huit médecins généralistes ont, pendant 1mois, relevé tous les effets indésirables médicamenteux qu'ils observaient dans leur pratique. Ils avaient tous reçu en amont une formation pratique sur le sujet. A la fin de l'étude, un questionnaire de retour d'expérience leur a été soumis. Pour l'analyse des résultats, nous avons utilisé une méthode statistique descriptive, avec pour chaque variable qualitative, un calcul de l'effectif et de la fréquence de chaque modalité que peut prendre la variable étudiée et pour chaque variable quantitative, le calcul de la moyenne et de l'écart-type.
Résultats : Sept médecins avaient déjà reçu une formation sur la pharmacovigilance avant l'expérience, seuls 4 estimaient celle-ci suffisante. La moitié des médecins avaient fait une déclaration de pharmacovigilance auparavant. Durant l'étude, 242 effets indésirables ont été rapportés, mais seulement 2 EIM ont été déclarés au CRPV de Lille. Les médicaments les plus fréquemment incriminés étaient les antibiotiques (16,6%) et les EIM les plus relevés étaient des troubles gastro-intestinaux (37,1%). Dix-huit EIM identifiés par les médecins auraient du être déclarés : 6 effets médicalement significatifs, 11 non connus et non graves et 1 cas grave. La formation axée sur l'aspect pratique a été bien accueillie. Plusieurs pistes d'amélioration sont ressorties de notre étude comme la formation, la déclaration simplifiée, utiliser des voies non papier, agir auprès de l'industrie et améliorer les rapports entre médecins et le CRPV.
Conclusion : Les médecins généralistes observent très majoritairement des effets indésirables connus et non graves. Leur formation devrait se concentrer sur l'aspect pratique de la déclaration et sur l'intérêt de déclarer les cas non connus non graves et médicalement significatifs.

Composition du Jury :

Président :

Professeur Jacques Caron, PU-PH, Faculté de médecine – CHRU Lille

Assesseurs :

Professeur Alain Durocher, PU-PH, Faculté de médecine – CHRU Lille

Professeur Raymond Glantenet, PU-PH, Faculté de médecine – CHRU Lille

Docteur Alain Bardoux, Médecin généraliste

Docteur Gautier Sophie, MCU-PH, Pharmacien hospitalier – CHRU Lille