



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Place des Communautés Professionnelles Territoriales de Santé
dans la déclaration des effets indésirables en soins primaires :
exemple des diarrhées sous IPP.**

Présentée et soutenue publiquement le 17 janvier 2024 à 16 heures
Au Pôle Formation
Par Charlotte BOUTIN

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie GAUTIER

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Maurice PONCHANT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé
BCB	Base Claude Bernard
CH	Centre Hospitalier
CM	Conciliation Médicamenteuse
CPTS	Communautés Professionnelles Territoriales de Santé
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DMP	Dossier Médical Partagé
EI	Effet Indésirable
HAS	Haute Autorité de Santé
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
MSP	Maison de Santé Pluriprofessionnelle
MSU	Maître de Stage Universitaire
P4PD	Platform For Data in Primary care
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
SASPAS	Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée
UGD	Ulcère Gastro-Duodéal
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes	4
1. Etude et population étudiée	4
2. Recueil des données	4
3. Réglementation	5
4. Analyses statistiques	5
Résultats	6
Diarrhées sous IPP	9
Déclaration d'effet indésirable	10
Discussion	14
Résultats principaux	14
Comparaison à la littérature	14
Forces et limites	17
Perspectives	18
Conclusion	21
Références bibliographiques	22
Annexes	25
Annexes 1 : Questionnaire diffusé	25
Annexe 2 : Propositions d'amélioration de la déclaration en pharmacovigilance des participants du questionnaire (liste exhaustive)	30

RÉSUMÉ

Introduction : Le taux de déclaration d'effets indésirables (EI) en médecine générale est estimé à 2 %. Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) sont un nouvel échelon dans l'offre de soins et pourraient contribuer à améliorer ce taux de déclaration. Notre objectif était de décrire les pratiques de médecins généralistes sur les déclarations de pharmacovigilance, à partir de l'exemple concret des diarrhées sous inhibiteurs de pompes à protons (IPP), effet potentiellement sévère et concernant une classe médicamenteuse fréquemment prescrite.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude quantitative, descriptive et observationnelle chez les médecins généralistes français. Un questionnaire a été diffusé via les réseaux sociaux et contacts personnels du 8 au 29 novembre 2023.

Résultats : Sur les 84 questionnaires reçus, 68 ont été inclus et analysés. La population de notre échantillon était jeune (62 % de moins de 40 ans) et plutôt féminine (56 %). Parmi les 68 répondants, 8 médecins (11,8 %) ont rapporté 15 cas de diarrhées sous IPP ; un seul a effectué la déclaration en pharmacovigilance. Devant un effet indésirable possible fréquent et bénin, 59 des répondants (85 %) signalaient ne déclarer à personne ; devant un effet rare ou grave, 47 (65 %) signalaient déclarer au centre régional de pharmacovigilance. Pour améliorer la déclaration d'EI, 55 médecins (90,7 %) estimaient que la mise en place d'un "référént pharmacovigilance" à l'échelle de CPTS serait pertinente.

Conclusion : Par rapport au nombre de diarrhées attendues sous IPP, il semble exister une sous-reconnaissance de l'effet indésirable, associée à une sous-déclaration en pharmacovigilance. Améliorer ces deux aspects pourrait passer par un nouvel intermédiaire local se chargeant de l'aspect administratif d'une déclaration.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) permettent la réduction de l'acidité gastrique par inhibition de la pompe H⁺/K⁺-ATPase (1). Cette classe médicamenteuse comprend cinq molécules commercialisées en Europe : l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et le lansoprazole (le dexlansoprazole n'est pas commercialisé en Europe). Ces médicaments sont très largement prescrits (16 millions de patients sous IPP en 2020) (2) et en augmentation constante (+27% entre 2010 et 2015) (3).

Les indications en France de ces médicaments ont été rappelées par une fiche de bon usage de la Haute autorité de santé (HAS) en septembre 2022 (4) :

- le traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO) et des oesophagites ;
- le traitement et la prévention des lésions gastroduodénales lors d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) chez les patients à risque (âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal (UGD), traitements par anti agrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes) ;
- le traitement des UGD et l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Leurs indications au long cours sont rares : syndrome de Zollinger-Ellison, oesophage de Barrett, oesophagite de grade C ou D de la classification de Los Angeles (4–6). L'utilisation au long cours expose à des effets indésirables tels que des infections à *Clostridium difficile*, des gastrites atrophiques, des défauts d'absorption de magnésium et calcium avec un sur-risque fracturaire possible, malabsorption de fer, vitamine B12, etc. (7–10).

Les IPP ont également des effets indésirables (EI) démontrés à court terme ; une étude de cohorte a montré que l'effet indésirable le plus fréquent des IPP était la diarrhée (11,12). Un des mécanismes possibles est la diarrhée microscopique (13,14). Ce risque de diarrhée par colite microscopique serait majoré par l'usage concomitant d'AINS (15). Dans la littérature, l'incidence des diarrhées et colites sous lansoprazole est supérieure à celle sous pantoprazole et oméprazole (11,16,17).

Il y a plusieurs critères de causalité pour associer un effet indésirable à un médicament : la sémiologie (absence d'une autre cause, effet expliqué sur un plan

pharmacodynamique, etc.), la chronologie (introduction du médicament avant l'apparition de l'effet indésirable, délai court, disparition de l'effet à l'arrêt, récurrence à la reprise du médicament, etc.), la bibliographie (données de la littérature) (18–20). La pharmacovigilance permet la surveillance des médicaments en recueillant les informations concernant les différents effets indésirables des médicaments. Les effets indésirables sont constatés en médecine générale mais seulement 2% environ sont déclarés à la pharmacovigilance (21). En 2017, seulement 5% des déclarations de pharmacovigilance ont été faites par des médecins généralistes (22).

Nous avons constaté récemment, deux cas de colite sous lansoprazole. Ces cas sont apparus pendant une hospitalisation au centre hospitalier (CH) de Boulogne-sur-Mer entraînant un changement de l'IPP déjà prescrit, par du lansoprazole. Dans ces deux situations, l'effet indésirable n'a pas été identifié rapidement et a entraîné la prescription de nombreux anti-diarrhéiques et examens invasifs. Étant donné le faible taux de déclaration d'effet indésirable en médecine générale, il paraît important de sensibiliser les médecins généralistes à l'identification et surtout la déclaration de cet effet indésirable.

Le but de ces déclarations est de mieux connaître les effets indésirables et que cette information soit mieux diffusée afin de réduire le risque pour le patient. Cela pourrait se faire via les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS), un nouvel échelon apparu suite à la loi de modernisation du système de santé de 2016. Elles sont créées à l'initiative des professionnels de santé d'un territoire afin de faciliter la coordination des soins de ce secteur. L'une des missions des CPTS est le développement de la qualité et de la pertinence des soins, ce qui est en lien direct avec notre problématique (23–26).

Notre objectif est d'améliorer la déclaration des effets indésirables en médecine générale en intégrant la communication interne d'une CPTS. Nous avons fait le choix de prendre l'exemple des colites sous lansoprazole après l'observation de deux cas suite à un relai d'IPP en cours d'hospitalisation.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Etude et population étudiée

Nous avons réalisé une étude quantitative, descriptive et observationnelle en France, à l'aide d'un questionnaire informatique, auprès de médecins généralistes français.

Nous avons recruté les médecins généralistes via les réseaux sociaux (publication sur X (ex-Twitter) et Facebook) et par mail.

Étaient inclus des médecins généralistes, libéraux, installés ou remplaçants, en activité et exerçant en France, quel que soit leur âge et leur genre. Étaient exclus les médecins d'une autre spécialité que la médecine générale.

2. Recueil des données

Nous avons créé un questionnaire confidentiel composé de 19 questions à choix simples ou multiples, fermées ou ouvertes (**Annexe 1**). Sa conception a été réalisée via la Plateforme Enquêtes de l'Université de Lille.

Dans un premier temps (question 1 à 6), nous avons récolté les données démographiques concernant la population de l'étude et leur mode d'exercice.

Dans un second temps (question 7 à 11), l'objectif était d'identifier les cas de diarrhées sous IPP notamment avec l'utilisation du lansoprazole et leur déclaration ou non auprès du centre de pharmacovigilance.

Dans un troisième temps (question 12 à 19), nous nous sommes intéressés aux déclarations d'effets indésirables réalisées par les médecins généralistes (fréquence des déclarations, gravité de l'effet indésirable entraînant une déclaration, et les moyens utilisés pour cette déclaration).

Le questionnaire a été diffusé sur X le 8 novembre 2023 par le compte du directeur de thèse : ce tweet a eu 3190 impressions (nombre de fois où il a été vu), 122 engagements (interactions avec le tweet) et 72 clics sur le questionnaire, au 2

décembre 2023.

Il a aussi été diffusé via le groupe facebook de l'Association des internes de médecine générale de Lille – thèses, ainsi que par mail à mon réseau personnel (ancien co-interne, maître de stage, médecins remplacés).

L'enquête a par la suite été réalisée du 8 novembre 2023 au 29 novembre 2023.

3. Réglementation

Avant la mise en ligne de cette enquête, nous avons réalisé une demande auprès du service de protection des données de l'université de Lille pour obtenir une validation de lancement.

4. Analyses statistiques

Les données récoltées ont par la suite été classées dans divers fichiers Excel. L'étude étant descriptive, nous avons analysé des données variables quantitatives en moyenne \pm écart-type, et les données qualitatives en nombre absolu et relatif (%).

RÉSULTATS

Nous avons reçu 84 réponses au questionnaire dont 68 ont été analysées (**Figure 1**).

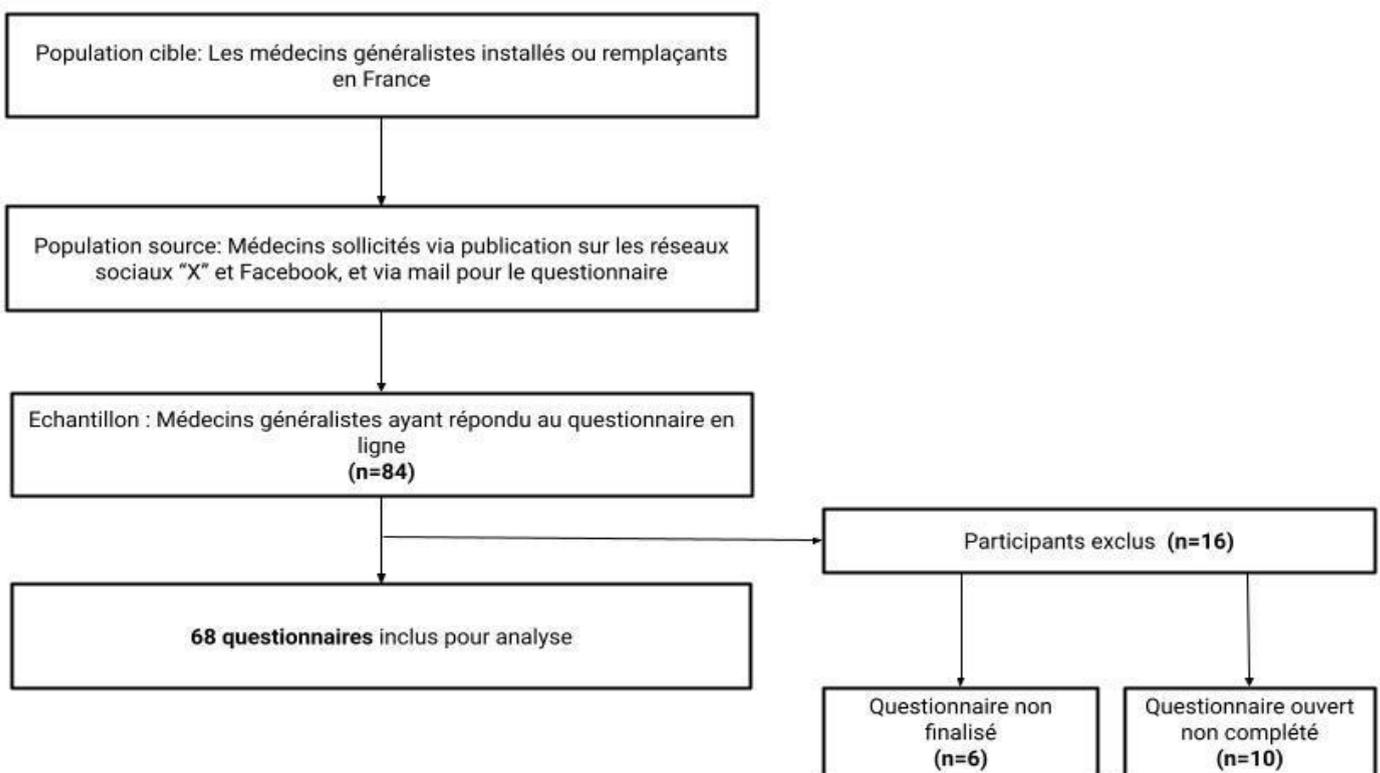


Figure 1. Diagramme de flux des participants au questionnaire.

Parmi les 68 médecins généralistes ayant répondu au questionnaire, 38 (56 %) étaient des femmes ; l'âge moyen était de $41,2 \pm 11,5$ ans, et 21 (30,9 %) étaient membres d'une CPTS. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et informations en lien avec l'activité des médecins généralistes de France

Caractéristiques		Valeur	Pourcentage
		(N = 68)	
Population			
Sexe	Masculin	30	44 %
	Féminin	38	56 %
Âge	< 40 ans	42	62.2%
	41-50 ans	9	13.5%
	51-60 ans	12	16.2%
	> 60 ans	5	8.1%
Activité			
	Seul	7	10.3%
	En association	22	32.4%
	MSP*	16	23.5%
	Remplaçant	18	26.5%
	Autre	5	7.3%
Accueil d'étudiants			
MSU**		22	32.4%
	N1	10	
	SASPAS	10	
	Externe	11	
Non MSU		46	67.6%
Membre d'une CPTS***			
Oui		21	30.9%
Non		47	69.1%

*Maison de santé pluriprofessionnelle ;

** Maître de stage des universités ;

*** Communauté professionnelle territoriale de santé.

Les départements les plus représentés étaient le Pas-de-Calais (29 médecins) et le Nord (10 médecins). La répartition des médecins des autres départements est détaillée dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Répartition des effectifs en fonction du département d'exercice.

Département d'exercice	Effectif	Pourcentage
13 : Bouches-du-Rhône	2	2.9 %
14 : Calvados	2	2.9 %
27 : Eure	1	1.5 %
34 : Hérault	1	1.5 %
35 : Ille-et-Vilaine	1	1.5 %
46 : Lot	1	1.5 %
50 : Manche	2	2.9 %
56 : Morbihan	1	1.5%
59 : Nord	10	15 %
61 : Orne	1	1.5 %
62 : Pas-de-Calais	29	43 %
67 : Bas Rhin	1	1.5 %
69 : Rhône	2	2.9 %
75 : Paris	2	2.9 %
76 : Seine-Maritime	1	1.5 %
78 : Yveline	1	1.5 %
80 : Somme	2	2.9 %
86 : Vienne	1	1.5 %
87 : Haute-Vienne	1	1.5 %
88 : Vosges	1	1.5 %
91 : Essonne	1	1.5 %
93 : Seine-Saint-Denis	2	2.9 %
94 : Val-de-Marne	2	2.9 %

Diarrhées sous IPP

Parmi les 68 médecins ayant répondu au questionnaire, 8 ont eu connaissance de cas de diarrhées sous IPP durant les 12 derniers mois (11.8%). Ces 8 médecins rapportaient 15 cas : 3 cas sous oméprazole (20%), 3 sous lansoprazole (20%), 2 sous ésoméprazole (13%), 1 sous pantoprazole (7%), 6 sans précisions concernant l'IPP (40%) (**Figure 2**).

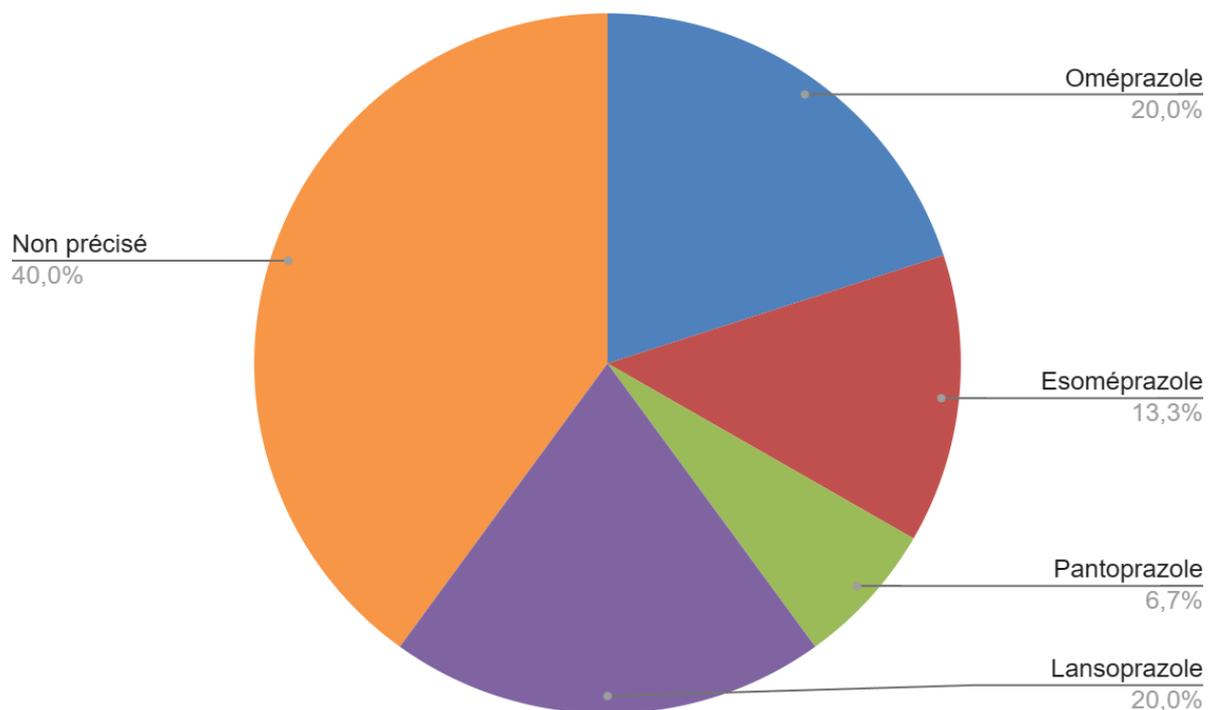


Figure 2. Répartition des IPP dans les cas de diarrhées

Les critères d'imputabilité les plus fréquemment utilisés étaient la chronologie (31.5%), le rechallenge positif (26.3%) et la bibliographie (15.8%) (**Tableau 3**).

Un seul médecin a effectué la déclaration au centre de pharmacovigilance (12.5%).

Tableau 3 : Critères d'imputabilité utilisés pour identifier l'effet indésirable "diarrhées sous IPP".

Critère d'imputabilité	Effectif (N = 8)	Pourcentage
Chronologique	6	75 %
Rechallenge positif	5	62.5 %
Séméiologique	2	25 %
Bibliographique	3	37.5 %
Avis du CRPV*	2	25 %
Autre**	1	12.5 %

*Centre Régional de Pharmacovigilance

**Colite à collagène diagnostiquée en coloscopie, attribuée à la prise d'IPP après recherche internet.

Déclaration d'effet indésirable

Nous avons également interrogé les 68 médecins généralistes répondants sur leurs habitudes devant un effet indésirable médicamenteux (**Tableau 4**).

Leur première source était les résumés de caractéristiques des produits via les logiciels d'aide à la prescription (Vidal, Base Claude Bernard, etc.).

Devant un effet indésirable possible fréquent et bénin, 59 des répondants (85 %) signalaient ne déclarer à personne ; devant un effet rare ou grave, 47 (65 %) signalaient déclarer au centre régional de pharmacovigilance.

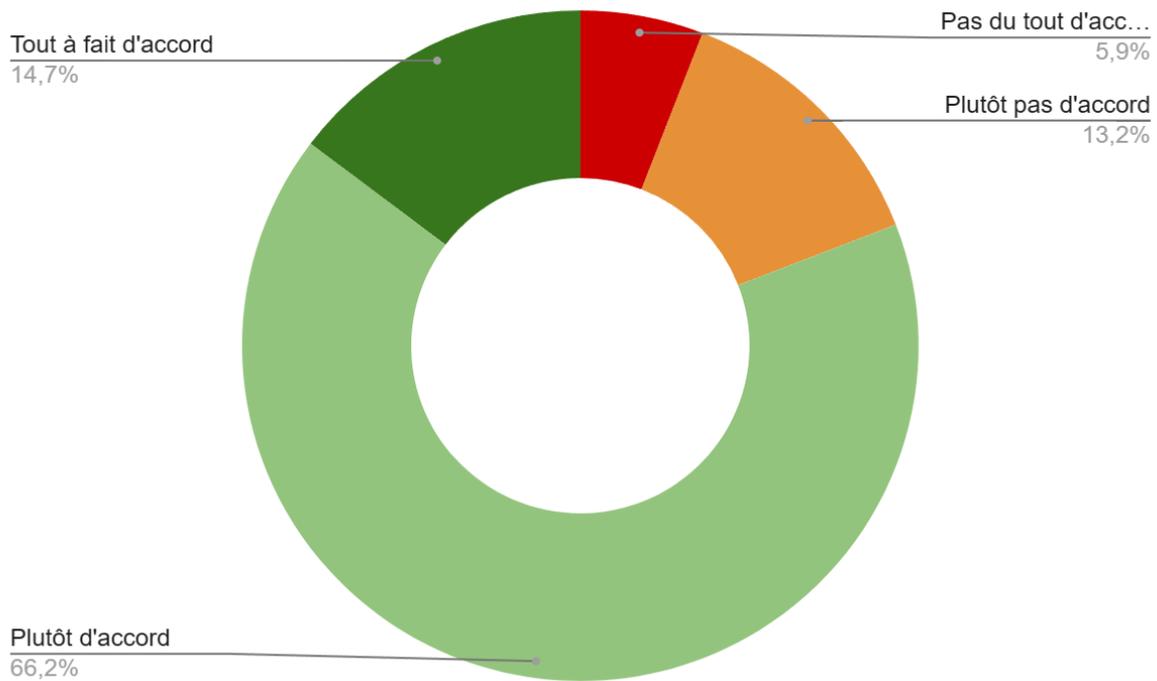
En moyenne, ils déclaraient 0.91 ± 1.64 effet indésirable par an au CRPV.

Tableau 4 : Méthodologie des médecins généralistes interrogés pour effectuer les déclarations de pharmacovigilance.

Caractéristiques	Valeurs (N = 68)	Pourcentage
Source consultée		
Vidal ou BCB ou autre base	66	72.5%
Littérature scientifique	16	17.5%
Autre (CRPV, revue Prescrire)	9	10%
Personne contactée devant un effet indésirable possible fréquent, bénin		
Collègue pharmacien	3	4.3%
CRPV	5	7.2%
Personne	59	85.5%
Autre médecin (associé)	2	3%
Personne contactée devant un effet indésirable possible, rare ou grave		
Collègue pharmacien	5	6.9%
CRPV	47	65.3%
Personne	14	19.4%
Autres (service de spécialité concerné, service d'urgences)	6	8.3%
En cas de déclaration au CRPV : par quel moyen ? (N = 38)		
Téléphone	6	15.8%
Mail	9	23.7%
Formulaire ANSM	20	52.6%
Autre	3	7.8%

Nous les avons enfin interrogés sur l'intérêt de la mise en place d'un référent "pharmacovigilance" pour améliorer les déclarations au niveau local (au sein d'une CPTS ou non) : les médecins interrogés étaient plutôt d'accord à 66.2% et tout à fait d'accord à 14.7% (**Figure 3**).

Figure 3. Evaluation de l'intérêt d'un référent "pharmacovigilance" au niveau local pour améliorer les déclarations



Enfin, 28 propositions d'amélioration ont été recueillies, soit 41% des participants au questionnaire (**Annexe 2**). Les principales perspectives d'amélioration apportées par les médecins généralistes étaient :

- Simplifier la démarche (formulaire plus simple, mail ou numéro de téléphone direct, connu de tous)
- Mise en place d'un référent local
- Retour des CRPV et diffusion des informations aux médecins
- Utilisation du dossier médical partagé (DMP) et informations du dossier patient pour simplifier la déclaration
- Formations des médecins généralistes (notamment à la iatrogénie)
- Sensibilisation des médecins généralistes à la déclaration en pharmacovigilance

Parmi ces propositions, on note aussi le côté chronophage de la démarche qui n'incite pas les médecins à déclarer les effets non rares/graves.

Deux médecins signalent que pour eux, la pharmacovigilance est bien organisée au niveau local (un dans l'Orne et un en Seine-Maritime).

Enfin, nous avons reçu trois remarques libres :

- “bon courage pour votre thèse”,
- “fournir renseignement (téléphone, mail)”
- “la sous-déclaration est une donnée majeure. J’ai publié là-dessus (27). Rien ne marche pour augmenter les déclarations sauf l’incentive et encore, pour peu de temps.”

DISCUSSION

Résultats principaux

Sur les 84 questionnaires reçus, 68 ont été inclus et analysés. La population de notre échantillon était jeune (62% de moins de 40 ans) et plutôt féminine. 8 des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire ont rapporté des cas de diarrhées sous IPP : 3 sous oméprazole, 3 sous lansoprazole, 2 sous ésoméprazole, 1 sous pantoprazole et 6 sans précision concernant l'IPP.

La chronologie (31.5%) et le rechallenge positif (26.3%) étaient les critères d'imputabilité les plus cités pour mettre en cause l'effet indésirable étudié. Un seul médecin a effectué la déclaration en pharmacovigilance de cas de diarrhée sous IPP.

Concernant les modalités de déclaration en pharmacovigilance, les médecins répondants déclarent les effets indésirables rares et graves majoritairement au CRPV (65.3%) alors qu'ils sont 85.5% à ne pas déclarer un effet indésirable bénin et fréquent. Pour leurs déclarations, les médecins utilisent majoritairement le formulaire ANSM (52.6%). Nous avons également interrogé les médecins généralistes sur l'intérêt de la mise en place d'un "réfèrent pharmacovigilance" au niveau local pour améliorer la déclaration d'effets indésirables, ils étaient 66.2% à être plutôt d'accord et 14.7% à être tout à fait d'accord. Enfin, nous avons recueilli 28 propositions d'amélioration concernant les déclarations en pharmacovigilance permettant de dégager quelques axes d'amélioration possible, notamment via le réfèrent local, la simplification de démarche (par exemple avec des informations du dossier patient dans le DMP) et la sensibilisation des médecins généralistes.

Comparaison à la littérature

Notre échantillon de 68 médecins généralistes se compose de médecins plus jeunes que la moyenne en France (âge moyen des médecins en activité régulière en 2023 : 48,6 ans contre 41,2 ans dans notre échantillon), avec plus de femmes (56 % contre 51 %) (28). Cela peut être lié à la diffusion par les réseaux sociaux.

Dans notre étude, 9 cas de diarrhées ont été rapportées à un IPP identifié : 3 sous oméprazole, 3 sous lansoprazole, 2 sous ésomeprazole, 1 sous pantoprazole (et 6 sans précision concernant l'IPP).

Le critère d'imputabilité le plus cité était la chronologie, or il est montré que l'apparition de diarrhée médicamenteuse peut être retardée jusqu'à trois mois, notamment en cas de colite microscopique. De plus, les patients peuvent omettre les traitements pris ponctuellement. Le lien entre les symptômes et le traitement peut alors être ignoré ce qui peut participer à la faible identification de cet effet (31).

Nous avons déterminé via la base de données en libre accès de l'Assurance Maladie (Médic'AM) les dépenses de médicaments remboursés par l'Assurance Maladie, délivrés par le réseau officinal de ville en 2022 (**Tableau 5**). Nous avons utilisé le nombre de boîtes remboursées selon la classification ATC5 (nom de médicament en DCI) et le nombre de médicaments précis avec la classification CIP13 (en calculant la somme des produits entre nombre de boîtes remboursées et conditionnement de cette boîte).

Tableau 5. Remboursement des IPP en 2022

Code ATC5	Libellé ATC5	Base de remboursement 2022	Nombre de boîtes remboursées en 2022	Montant remboursé en 2022	Nombre de médicaments remboursés en 2022
A02BC01	OMEPRAZOLE	61 548 920 €	18 722 563	46 286 120 €	486 934 454
A02BC02	PANTOPRAZOLE	79 480 828 €	18 771 165	64 572 909 €	500 741 728
A02BC03	LANSOPRAZOLE	37 413 384 €	8 461 152	30 006 847 €	239 080 962
A02BC04	RABEPRAZOLE	19 759 965 €	4 360 440	14 861 554 €	121 050 006
A02BC05	ESOMEPRAZOLE	136 999 439 €	30 056 549	104 331 371 €	799 090 852

Ainsi, rapporté au nombre de prescriptions, les IPP les plus associés aux diarrhées étaient le lansoprazole puis l'oméprazole. Cela est cohérent avec la littérature, dans laquelle il a été montré que le risque de diarrhée est plus important avec le lansoprazole (11,12,16,17).

Par ailleurs, selon la littérature (12), le taux d'incidence des diarrhées sous lansoprazole, pantoprazole et oméprazole sont respectivement de 0,39, 0,23 et 0,18 pour 1000 jours d'exposition. Ainsi, avec 239 millions, 500 millions et 487 millions de médicaments remboursés (sans tenir compte de ceux pris en automédication), le nombre de diarrhées pourrait être estimé à 93 242 pour le lansoprazole, 115 170

pour le pantoprazole et 87 648 pour l'oméprazole, soit environ 300 000 cas en 2022. Le carré de White-Laporte sur l'écologie des soins en France indique que pour 1000 individus ayant un problème de santé, 235 consultent un médecin généraliste, soit environ un quart (30). Ainsi, rapporté aux 60 000 médecins généralistes en exercice libéral (29), environ 1 cas de diarrhée sous IPP est attendu par an dans chaque patientèle.

Alors que 77,5 % de l'ensemble de la prescription médicale en France est le fait des médecins généralistes (32), ces derniers ne sont que 5 % parmi les personnes déclarant des EI aux CRPV (22). Pourtant, les médecins généralistes rencontrent de nombreux EI : en 2012, une étude d'un médecin généraliste portant sur l'analyse des effets indésirables dus aux médicaments rapporte que pour 7 074 actes annuels, 163 EI ont été recueillis (2,29 %) dont 12 graves et attendus (0,17 %) et 5 inattendus non graves (0,07 %). La sous-déclaration des EI en médecine générale concerne donc également les EI graves (27).

Une étude de 2023 montre que les EI fréquents et bénins sont négligés par les médecins alors que les EI rares et graves sont plus susceptibles d'être déclarés ce qui est comparable à nos résultats (33). Notre étude évoque comme pistes d'amélioration de déclaration en pharmacovigilance une meilleure information et formation des médecins généralistes ainsi qu'une déclaration directe via un site internet.

En 2012, Grange J.C, évoque l'intérêt d'un enseignement durant les études de médecine concernant la pharmacovigilance et ses enjeux. L'auteur signale également la nécessité d'avoir des CRPV "plus joignables, plus réceptifs et plus informatifs" (27). En 2014, dans le Nord, une étude sur l'évaluation du nouveau site du CPRV montre une satisfaction globale des utilisateurs et une utilité dans la déclaration des EI (89%) (34). Une autre publication montre que la formation et la sensibilisation des médecins généralistes permet d'augmenter le nombre de déclarations en pharmacovigilance au moins à court terme (6 mois à 2 ans) (35).

D'autres auteurs ont évalué la mise en place d'un réseau d'aide à la déclaration des effets indésirables via un assistant de recherche clinique. Les médecins généralistes interrogés étaient globalement satisfaits et 83% d'entre eux souhaitaient continuer à utiliser ce réseau d'aide pour leurs futures déclarations (36). Dans une revue de la littérature, il est montré une augmentation du nombre de déclarations en pharmacovigilance grâce à la présence de CRPV, à un système de

déclaration simple et à une incitation à la déclaration par campagne d'informations publiques (37). L'ensemble de ces publications rejoint les propositions citées par les participants à notre questionnaire.

Forces et limites

La principale limite de notre étude est la taille de l'échantillon à 68 participants. Il existe un biais de sélection, les sujets ayant été recrutés via les réseaux sociaux et contacts personnels. Ce recrutement a abouti à une certaine homogénéité vis-à-vis des participants avec une majorité exerçant dans la région Hauts-de-France, et une grande part de remplaçants. Les médecins répondants étaient en moyenne plus jeunes probablement car plus exposés aux réseaux sociaux. Une généralisation des résultats semble donc difficile.

Une autre faiblesse de notre étude est le recueil rétrospectif plutôt que prospectif entraînant un biais de mémorisation. En effet, un recueil prospectif sur trois mois aurait pu permettre de mettre en évidence l'impact réel des IPP sur la survenue de diarrhées. Une étude montre qu'une diarrhée médicamenteuse peut survenir tardivement (jusqu'à trois mois) (38). Mais un recueil prospectif entraîne un risque important de perte de vue dans la cadre d'un travail de thèse.

Notre méthodologie peut aussi constituer une limite dans notre étude. La production d'un questionnaire avec une formulation personnelle des questions et réponses pouvait créer une mauvaise compréhension et donc aboutir à des réponses approximatives, car il ne s'agissait pas d'un questionnaire validé. Néanmoins, les questions étaient simples et ne semblaient pas sujettes à mauvaise compréhension ; par ailleurs, le questionnaire a été testé auprès d'un panel de médecins avant diffusion.

De plus, l'objectif de croiser différentes informations telles que le nombre de patients sous IPP associé au nombre de patients sous anti-diarrhéique aurait pu être intéressant et l'analyse d'une possible disproportionnalité entre les deux aurait été pertinente. Toutefois, ce genre d'analyse est complexe et le risque de non réponse ou d'estimation approximative du nombre de patients sous IPP était important.

Enfin, on peut évoquer un biais de confirmation d'hypothèse, en partant du principe (basé sur des taux d'incidence retrouvés dans la littérature) qu'il y aurait suffisamment de cas de diarrhées sous IPP — un effet choisi pour le caractère relativement fréquent (contrairement à une toxidermie sous allopurinol par exemple),

potentiellement grave et non notoire (contrairement à une toux sous IEC, oedèmes sous inhibiteurs calciques, etc.). D'autres types d'effets similaires auraient pu être choisis.

Perspectives

Devant la sous-déclaration des EI en médecine générale, il apparaît indispensable d'améliorer ce point pour renforcer la sécurité des patients. Les axes d'amélioration cités dans les commentaires de notre questionnaire sont retrouvés dans plusieurs publications. Outre l'aspect classique de "mieux former et informer" les étudiants et médecins à la pharmacovigilance, il paraît surtout nécessaire de simplifier au maximum les déclarations, et pouvoir les intégrer facilement dans les logiciels métiers ou à travers les nouveaux usages des dossiers médicaux partagés.

Plusieurs CRPV communiquent déjà régulièrement avec les usagers. Un des participants à notre étude signalait que le CRPV de son département (Seine-Maritime) était facilement joignable. Dans cette région le CRPV envoie fréquemment des bulletins de pharmacovigilance aux médecins et professionnels de santé (stratégie Biagi) (37), afin d'informer les médecins des EI rares et peu connus relevés par des confrères. Le CRPV de Lille est également facile à joindre, par mail par exemple, et propose une newsletter trimestrielle sur son site web et par mail. Dans les autres aspects de communication, notre étude soulève la pertinence d'un référent pharmacologie à l'échelle locale (au sein d'une CPTS par exemple) sur l'amélioration des déclarations des EI.

Néanmoins, cette communication de la part des CRPV soulève la question de ce qui peut et doit être déclaré. Légalement, tout effet indésirable devrait être remonté à la pharmacovigilance ; or, si les 300 000 cas annuels de diarrhées sous IPP (estimés plus haut) étaient remontés aux CRPV français, cela saturerait leurs capacités avec ce seul effet, pourtant relativement peu fréquent par rapport à d'autres en médecine générale, tels que les oedèmes périphériques sous inhibiteur calcique... Ainsi, il faut d'un côté augmenter largement le nombre de déclarations d'effets indésirables, mais il faut également réfléchir au moyen pour les traiter : s'il existait dans un avenir proche une catégorie "pharmacovigilance" dans les dossiers médicaux partagés, il faudrait probablement une première étape d'automatisation intelligente du traitement des données pour limiter le recours aux pharmaciens aux situations les plus litigieuses.

Le projet Platform for Data in Primary care (P4PD) lancé en 2022 et dont la collecte de données démarrera en février 2024, vise à créer une plateforme de regroupement des données de santé de médecine générale (41). En effet, les données informatisées de médecine générale sont peu exploitées et ce recueil pourrait permettre d'améliorer les outils de prise en charge des patients, la recherche en médecine générale, la surveillance épidémiologique et les alertes médicamenteuses entre autres. Ce projet est géré par des professionnels de santé, des représentants de patients et des chercheurs. Il pourra sûrement permettre une amélioration de la gestion et de la détection des effets indésirables médicamenteux. Notre étude a d'autres vertus pragmatiques : en communiquant auprès de médecins généralistes sur les diarrhées sous IPP et sur la pharmacovigilance, il est possible que nous contribuions à une meilleure notoriété de ce type d'effet indésirable, et éventuellement que nous participions, à notre petite échelle, à questionner la possibilité de dé-prescription de ces médicaments (39).

A propos du remplacement systématique de tout IPP par le lansoprazole dans certains centres hospitaliers évoqué en introduction, cela pose des questions de conciliation médicamenteuse (CM). Cette mesure permet de garantir la continuité de la prise en charge médicamenteuse des patients tout au long du parcours de soins et notamment en sortie d'hospitalisation : chez des patients hospitalisés et pour lesquels le lansoprazole a été introduit ou modifié par rapport au traitement habituel, la CM peut permettre de reprendre le traitement habituel à la sortie d'hospitalisation, voire à suspendre le traitement si aucune indication n'a été retrouvée (40).

CONCLUSION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) représentent l'une des classes pharmaceutiques les plus prescrites induisant des coûts de remboursement élevés. Notre enquête a montré qu'il existe une sous-reconnaissance de l'effet indésirable "diarrhées sous IPP" ainsi qu'une sous-déclaration des effets indésirables.

Les médecins généralistes représentent les premiers acteurs des soins primaires. Il semble nécessaire d'améliorer les déclarations en pharmacovigilance, pas seulement par leur nombre mais par leur pertinence (après commercialisation de nouveaux médicaments, effets indésirables retardés, peu connus, graves).

Il est primordial pour les médecins généralistes d'évaluer ou de réévaluer de manière régulière si la prescription de médicaments (y compris les IPP) est véritablement nécessaire et d'envisager une suspension voire une dé-prescription en cas d'apparition de symptômes ou d'absence d'indication. Notre analyse a permis de dégager plusieurs axes d'amélioration de déclaration en pharmacovigilance susceptibles de favoriser le nombre de déclarations des EI qui est un enjeu majeur de santé publique. De nouvelles publications portant sur l'analyse des bénéfices en lien avec ces nouveaux outils à plus ou moins long terme permettraient de répondre à ce besoin dans le domaine de la pharmacovigilance mais aussi d'obtenir plus de données sur les médicaments prescrits.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Feb 1;118(2):S9–31.
2. HAS. Haute Autorité de Santé. 2020 [cited 2022 Nov 11]. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
3. ANSM, Lassalle M, Dray-Spira R. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Etude observationnelle à partir des données du SNDS. [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 11]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-dinhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-en-2015-en-france>
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Fiche bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380481/fr/fiche-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp
5. FMC-HGE [Internet]. [cited 2023 Sep 10]. Reflux réfractaire. Available from: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/reflux-refractaire/
6. Lee S. Société canadienne du cancer. [cited 2023 Sep 10]. Œsophage de Barrett. Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/esophageal/what-is-esophageal-cancer/precancerous-conditions>
7. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017 Jun 1;177(6):784–91.
8. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000 Apr;118(4):661–9.
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015 Aug;37(7):1237–41.
10. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Jan 30;344:e372.
11. Maffei M, Desmeules J, Cereda JM, Hadengue A. *Revue Medicale Suisse*. 2007 [cited 2022 Oct 25]. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-123/effets-indesirables-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp>

12. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Oct;50(4):366–72.
13. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LGJB, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1124–8.
14. Law EH, Badowski M, Hung YT, Weems K, Sanchez A, Lee TA. Association Between Proton Pump Inhibitors and Microscopic Colitis. *Ann Pharmacother*. 2017 Mar;51(3):253–63.
15. Verhaegh BPM, de Vries F, Masclee A a. M, Keshavarzian A, de Boer A, Souverein PC, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(9):1004–13.
16. Agier M, Ali-Abarghooi R, Bourneau-Martin D, Plaisant S, Simon C, Jonville-Bera A. Proton pump inhibitor-induced microscopic colitis : a specific side effect of lansoprazole? *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(S1):6–22.
17. Capurso G, Marignani M, Attilia F, Milione M, Colarossi C, Zampaletta C, et al. Lansoprazole-induced microscopic colitis: An increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2011 May;43(5):380–5.
18. Carbonnel F. FMC-HGE. 2020 [cited 2022 Nov 11]. Entéropathies médicamenteuses. Available from: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/enteropathies-medicame nteuses/>
19. Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2002 Nov;97(11):2908–13.
20. Konijeti GG, Deshpande V, Bunker CJ. An unusual case of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):696.
21. Rudelle K, Laroche ML. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. *Therapies*. 2020 May 1;75(3):253–60.
22. Bilans / Rapports d'activité - ANSM / publications institutionnelles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://archiveansm.integra.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activit e-ANSM-publications-institutionnelles>
23. Leicher C. CPTS et territoire. *Regards*. 2019;56(2):81–92.
24. Rist S, Rogez R. Les CPTS : de l'ambition politique à la réalité territoriale. *Trib Santé*. 2020;63(1):51–5.
25. de Fontgalland C, Rouzaud-Cornabas M. De la territorialisation des pratiques de santé aux communautés professionnelles territoriales de santé. *Sante Publique Vandoeuivre--Nancy Fr*. 2020;32(2):239–46.
26. Falcoff H. Les Communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) : des missions de santé publique essentielles, mais des obstacles à leur mise en œuvre. *Médecine Mal Métaboliques*. 2022 May 1;16(3):243–8.
27. Grange JC. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Thérapie*. 2012 May 1;67(3):237–42.
28. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 9]. Publication de l'atlas de la démographie médicale 2023. Available from:

- <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/publication-atlas-demographie-medecine-2023>
29. DREES. Démographie des professionnels de santé [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
 30. Laporte C, Fortin F, Dupouy J, Darmon D, Pereira B, Authier N, et al. The French ecology of medical care. A nationwide population-based cross sectional study. *Fam Pract*. 2023 Nov 2;cmad098.
 31. Beaugerie L. La diarrhée médicamenteuse. In: Lévy P, editor. Post'U FMC-HGE [Internet]. Paris: Springer; 2011 [cited 2023 Dec 10]. p. 271–7. Available from: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0237-4_36
 32. Masson P. La prescription des médecins généralistes : conflits entre la profession médicale et l'Assurance maladie. *Sociétés Contemp*. 2011;83(3):33–57.
 33. Sahnoun R, Ksentini M, Bouaziz I, Chtourou E, Berrim K, Ben Mahmoud L, et al. Motivations et réticences des médecins généralistes à la notification des effets indésirables des médicaments. *Rev Fr Allergol*. 2023 Apr 1;63(3):103528.
 34. Rochoy M, Béné J, Messaadi N, Auffret M, Gautier S. Évaluation du site internet du centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. *Thérapies*. 2016 Jun 1;71(3):329–33.
 35. Fedrizzi S, Chrétien B, Sassier M, Decaen P, Paul M, Alexandre J, et al. Cabinets de médecine générale et notification des effets indésirables médicamenteux : expertise d'un délégué de l'Assurance maladie. *Santé Publique*. 2022;34(6):795–801.
 36. Driot D, Figuet L, Birebent J, Coste S, Durrieu G, Jacquot J, et al. Satisfaction des médecins généralistes d'un réseau d'aide à la déclaration de pharmacovigilance PharmacoMIP-MG. *Thérapies*. 2018 Dec 1;73(6):483–93.
 37. Gervais L. Mesure de l'efficacité des stratégies cherchant à augmenter le nombre de déclarations à la pharmacovigilance par les médecins généralistes: une revue systématique de la littérature.
 38. D'Angelo F, Bastid C, Restellini S, Bichard P, Frossard JL. Diarrhée médicamenteuse : comment s'orienter ? *Rev Médicale Suisse*. 2018;14(616):1485–8.
 39. Zed PJ. Déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(5):293–4.
 40. Bézar A, Hue B, Allain JS, Triquet L, Osmont MN, Turlin B, et al. Colite à collagène induite par un changement involontaire d'inhibiteur de la pompe à protons : la conciliation médicamenteuse comme piste de prévention ? *J Pharm Clin*. 2021 Jun 1;40(2):106–11.
 41. Health Data Hub [Internet]. [cited 2023 Dec 16]. P4DP, un consortium pour créer le premier entrepôt de données de santé pour la médecine générale. Available from: <https://www.health-data-hub.fr/actualites/p4dp-un-consortium-pour-creeer-le-premier-entrepot-de-donnees-de-sante-pour-la-medecin>

ANNEXES

Annexes 1 : Questionnaire diffusé

Déclaration des effets indésirables en soins primaire : cas des diarrhées sous IPP

Ce questionnaire prend moins de 5 minutes à compléter. Il concerne les médecins généralistes installés et remplaçants (adhérents ou non à une CPTS).

Bonjour, je m'appelle Charlotte Boutin, je suis une jeune médecin généraliste remplaçante.

Dans le cadre de ma thèse, je m'interroge sur l'amélioration des déclarations en pharmacovigilance des effets indésirables en soins primaires, au niveau territorial (par exemple via les CPTS).

Nous avons choisi d'axer quelques questions sur un effet indésirable relativement rare en fréquence mais susceptible d'être rencontré en médecine générale : les diarrhées sous IPP.

Je vous remercie du temps que vous m'accorderez.

Charlotte Boutin

charlotte.btn@hotmail.fr

sous la direction du Dr Michaël Rochoy

michael.rochoy@gmail.com

Il y a 19 questions dans ce questionnaire.

Identification

- Quel est votre âge ? *

Veillez écrire votre réponse ici :

- Quel est votre genre ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Homme
- Femme
- Autre

- Quel est votre mode d'exercice ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Seul
- En association
- En MSP
- Remplaçant
- Autre:

- Etes-vous MSU ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- N1
- SASPAS
- Externe
- Aucun

- Etes-vous adhérent à une CPTS ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

- Quel est votre département d'exercice? *

Veillez écrire votre réponse ici :

Diarrhées sous IPP

- Avez-vous eu connaissance de cas de diarrhées sous IPP dans les 12 mois ? (Si non, cochez non et cliquez sur "suivant" en bas de page pour accéder aux questions concernant la pharmacovigilance). *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

- Si oui, combien de cas ?

Veillez écrire votre réponse ici :

- Si oui, quel IPP en était la cause ?

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Oméprazole
- Esoméprazole
- Pantoprazole
- Lansoprazole
- Rabéprazole
- Autre:

- Sur quels critères avez-vous retenu l'imputabilité de l'IPP ?

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Chronologique (diarrhée après introduction, disparition à l'arrêt)
- Rechallenge positif (réapparition des diarrhées après reprise du même traitement)
- Sémiologique (diarrhée avec absence d'autre étiologie après examens complémentaires)
- Bibliographique (IPP plus fréquemment associé à des diarrhées)
- Avis du centre régional de pharmacovigilance
- Autre:

- Si oui, avez-vous déclaré au centre régional de pharmacovigilance?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non
-

Déclaration d'effet indésirable et CPTS

- En moyenne, combien de fois par an contactez-vous le centre régional de pharmacovigilance ? *

Veillez écrire votre réponse ici :

- Par quels biais ?

Cochez tout ce qui s'applique

- Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :
- Téléphone
- Mail
- Formulaire ANSM
- Autre:

- Devant un effet indésirable possible, quelles sources consultez-vous ?

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Résumé des caractéristiques du produit dans le VIDAL ou BCB ou autre base
- Littérature scientifique via PubMed ou Google Scholar
- Autre:

- Devant un effet indésirable possible, fréquent et bénin (ex:toux sous IEC, OMI sous inhibiteur calcique,...) qui contactez-vous habituellement ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Collègue pharmacien
- Centre régional de pharmacovigilance
- Personne
- Autre:

- Devant un effet indésirable possible, rare ou grave (nécessitant une hospitalisation par exemple), qui contactez-vous habituellement ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Collègue pharmacien
- Centre régional de pharmacovigilance
- Personne
- Autre:

- A votre avis, est-ce qu'un référent "pharmacovigilance" local (par exemple au sein d'une CPTS) améliorerait les déclarations? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Pas du tout d'accord
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

- Comment pourrait-on améliorer la pharmacovigilance à l'échelle territoriale ? (CPTS ou autre)

Veillez écrire votre réponse ici :

- Remarques libres

Veillez écrire votre réponse ici :

Annexe 2 : Propositions d'amélioration de la déclaration en pharmacovigilance des participants du questionnaire (liste exhaustive)

- En ayant un référent, médecin ou pharmacien qui ferait les déclarations. En diffusant des informations aux professionnels de santé sur la marche à suivre avec fichier à remplir en ligne directement adressé au CRPV.
- Référent CPTS qui se charge des déclarations en le contactant rapidement (notamment facilité par les DMP maintenant ?).

Newsletter dédiée "pharmacovigilance" dans la CPTS sur les actions entreprises (par exemple ça peut aussi être un relai des newsletters de CRPV).

Message mensuel ou trimestriel incitant à la déclaration

Études ciblées tous les 3 ou 6 mois dans la CPTS sur une thématique de pharmacovigilance (IPP, anti-HTA, etc.)

- Une déclaration est chronophage, je ne la fait que si l'effet indésirable est grave ou atypique
- Simplifier les formulaires ...
- Via les CPTS
- Je n'ai pas l'impression que cela soit nécessaire, la transmission par internet sur mon secteur semble efficace et pertinente
- Déjà peut-être accélérer et améliorer la réponse apportée par les centres de pharmacovigilance : les seules réponses que j'ai obtenues ont été : soit rien, soit « merci on sait déjà »
- Une adresse mail facile via messagerie sécurisée (en Auvergne Rhône Alpes on a sisra =gcs sara qui regroupe pleins de liens pratiques vers des réseaux de soins, il faudrait y retrouver aussi la pharmacovigilance)
- Préremplissage par le logiciel métier avec les informations du dossier
- La pharmacologie devrait être plus visible
- Ds le 76, le CRPV est très facilement joignable aussi multiplier les intervenants ne me semblent pas nécessaire dans cette région
- Il faudrait que ce soit plus facile à remplir que le CERFA imbuvable, avec une adresse facile à trouver, directement depuis le logiciel patient (auto remplissage d'une partie des données)
- Ne déclarer que les événements indésirables graves ou inattendus. Questionnaire simplifié en ligne. Retour des CRPV.
- Simplifier les démarches
- formation locale
- le problème de tout médecin généraliste à l'heure actuelle est le manque de temps et il est vrai que je ne déclare pas les EI indésirables principalement pour ce motif.

- Référent qui viendrait se présenter et laisser sa carte avec mail pour qu'il puisse lui-même faire les démarches après les informations que le médecin lui aurait fournies.
- déclaration plus systématique.
- 1 référent à qui on pose les question et transmet les éventuelles déclarations
- Numéro direct pour faciliter les démarches
- Facilité d'accès : mail , tel, référent connu de tous sur le territoire. L'idée d'une équipe référente qui centralise les données du terrain et les fait remonter .
- Plus de sensibilisation
- création d'un lien direct par exemple sur le site ameli pro, permettant d'adresser un mail rapidement sans avoir à faire de recherche.
- Information des médecins de son existence
- aide des praticiens à la déclaration
- Faciliter les déclarations, celles via l'ansm demandent quand même bcp de clics. Avoir un retour sur la déclaration ne serait ce que "déclaré x fois depuis x temps"
- en sensibilisant le corps médical sur la iatrogénie et l'importance de prescrire le moins possible
- En ayant un centre de pharmacovigilances plus à l'écoute

AUTEUR : Nom : Boutin

Prénom : Charlotte

Date de soutenance : 17 janvier 2024

Titre de la thèse : Place des Communautés Professionnelles Territoriales de Santé dans la déclaration des effets indésirables en soins primaires : exemple des diarrhées sous IPP.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Proton pump inhibitor ; Colitis ; Adverse event ; Pharmacovigilance

Introduction : Le taux de déclaration d'effets indésirables (EI) en médecine générale est estimé à 2 %. Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) sont un nouvel échelon dans l'offre de soins, et pourraient contribuer à améliorer ce taux de déclaration. Notre objectif était de décrire les pratiques de médecins généralistes sur les déclarations de pharmacovigilance, à partir de l'exemple concret des diarrhées sous inhibiteurs de pompes à protons (IPP), effet potentiellement sévère et concernant une classe médicamenteuse fréquemment prescrite.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude quantitative, descriptive et observationnelle chez les médecins généralistes français. Un questionnaire a été diffusé via les réseaux sociaux et contacts personnels du 8 au 29 novembre 2023.

Résultats : Sur les 84 questionnaires reçus, 68 ont été inclus et analysés. La population de notre échantillon était jeune (62 % de moins de 40 ans) et plutôt féminine (56 %). Parmi les 68 répondants, 8 médecins (11,8 %) ont rapporté 15 cas de diarrhées sous IPP ; un seul a effectué la déclaration en pharmacovigilance. Devant un effet indésirable possible fréquent et bénin, 59 des répondants (85 %) signalaient ne déclarer à personne ; devant un effet rare ou grave, 47 (65 %) signalaient déclarer au centre régional de pharmacovigilance. Pour améliorer la déclaration d'EI, 55 médecins (90,7 %) estimaient qu'un "réfèrent pharmacovigilance" à une échelle de CPTS ou locale serait pertinent.

Conclusion : Par rapport au nombre de diarrhées attendues sous IPP, il semble exister une sous-reconnaissance de l'effet indésirable, associé à une sous-déclaration en pharmacovigilance. Améliorer ces deux aspects pourrait passer par un nouvel intermédiaire local se chargeant de l'aspect administratif d'une déclaration.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie Gautier

Asseseurs : Monsieur le Docteur Maurice Ponchant

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michaël Rochoy

Contact de l'auteur : charlotte.btn@hotmail.fr



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Place des Communautés Professionnelles Territoriales de Santé dans la
déclaration des effets indésirables en soins primaires : exemple des
diarrhées sous IPP.**

Présentée et soutenue publiquement le 17 janvier 2024 à 16 heures
Au Pôle Formation
Par Charlotte BOUTIN

JURY

Président :
Madame le Professeur Sophie GAUTIER

Assesseurs :
Monsieur le Docteur Maurice PONCHANT

Directeur de Thèse :
Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé
BCB	Base Claude Bernard
CH	Centre Hospitalier
CM	Conciliation Médicamenteuse
CPTS	Communautés Professionnelles Territoriales de Santé
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DMP	Dossier Médical Partagé
EI	Effet Indésirable
HAS	Haute Autorité de Santé
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
MSP	Maison de Santé Pluriprofessionnelle
MSU	Maître de Stage Universitaire
P4PD	Platform For Data in Primary care
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
SASPAS	Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée
UGD	Ulcère Gastro-Duodéal
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes	4
1. Etude et population étudiée	4
2. Recueil des données	4
3. Réglementation	5
4. Analyses statistiques	5
Résultats	6
Diarrhées sous IPP	9
Déclaration d'effet indésirable	10
Discussion	14
Résultats principaux	14
Comparaison à la littérature	14
Forces et limites	17
Perspectives	18
Conclusion	21
Références bibliographiques	22
Annexes	25
Annexes 1 : Questionnaire diffusé	25
Annexe 2 : Propositions d'amélioration de la déclaration en pharmacovigilance des participants du questionnaire (liste exhaustive)	30

RÉSUMÉ

Introduction : Le taux de déclaration d'effets indésirables (EI) en médecine générale est estimé à 2 %. Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) sont un nouvel échelon dans l'offre de soins et pourraient contribuer à améliorer ce taux de déclaration. Notre objectif était de décrire les pratiques de médecins généralistes sur les déclarations de pharmacovigilance, à partir de l'exemple concret des diarrhées sous inhibiteurs de pompes à protons (IPP), effet potentiellement sévère et concernant une classe médicamenteuse fréquemment prescrite.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude quantitative, descriptive et observationnelle chez les médecins généralistes français. Un questionnaire a été diffusé via les réseaux sociaux et contacts personnels du 8 au 29 novembre 2023.

Résultats : Sur les 84 questionnaires reçus, 68 ont été inclus et analysés. La population de notre échantillon était jeune (62 % de moins de 40 ans) et plutôt féminine (56 %). Parmi les 68 répondants, 8 médecins (11,8 %) ont rapporté 15 cas de diarrhées sous IPP ; un seul a effectué la déclaration en pharmacovigilance. Devant un effet indésirable possible fréquent et bénin, 59 des répondants (85 %) signalaient ne déclarer à personne ; devant un effet rare ou grave, 47 (65 %) signalaient déclarer au centre régional de pharmacovigilance. Pour améliorer la déclaration d'EI, 55 médecins (90,7 %) estimaient que la mise en place d'un "référént pharmacovigilance" à l'échelle de CPTS serait pertinente.

Conclusion : Par rapport au nombre de diarrhées attendues sous IPP, il semble exister une sous-reconnaissance de l'effet indésirable, associée à une sous-déclaration en pharmacovigilance. Améliorer ces deux aspects pourrait passer par un nouvel intermédiaire local se chargeant de l'aspect administratif d'une déclaration.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) permettent la réduction de l'acidité gastrique par inhibition de la pompe H⁺/K⁺-ATPase (1). Cette classe médicamenteuse comprend cinq molécules commercialisées en Europe : l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et le lansoprazole (le dexlansoprazole n'est pas commercialisé en Europe). Ces médicaments sont très largement prescrits (16 millions de patients sous IPP en 2020) (2) et en augmentation constante (+27% entre 2010 et 2015) (3).

Les indications en France de ces médicaments ont été rappelées par une fiche de bon usage de la Haute autorité de santé (HAS) en septembre 2022 (4) :

- le traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO) et des oesophagites ;
- le traitement et la prévention des lésions gastroduodénales lors d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) chez les patients à risque (âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal (UGD), traitements par anti agrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes) ;
- le traitement des UGD et l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Leurs indications au long cours sont rares : syndrome de Zollinger-Ellison, oesophage de Barrett, oesophagite de grade C ou D de la classification de Los Angeles (4–6). L'utilisation au long cours expose à des effets indésirables tels que des infections à *Clostridium difficile*, des gastrites atrophiques, des défauts d'absorption de magnésium et calcium avec un sur-risque fracturaire possible, malabsorption de fer, vitamine B12, etc. (7–10).

Les IPP ont également des effets indésirables (EI) démontrés à court terme ; une étude de cohorte a montré que l'effet indésirable le plus fréquent des IPP était la diarrhée (11,12). Un des mécanismes possibles est la diarrhée microscopique (13,14). Ce risque de diarrhée par colite microscopique serait majoré par l'usage concomitant d'AINS (15). Dans la littérature, l'incidence des diarrhées et colites sous lansoprazole est supérieure à celle sous pantoprazole et oméprazole (11,16,17).

Il y a plusieurs critères de causalité pour associer un effet indésirable à un médicament : la sémiologie (absence d'une autre cause, effet expliqué sur un plan

pharmacodynamique, etc.), la chronologie (introduction du médicament avant l'apparition de l'effet indésirable, délai court, disparition de l'effet à l'arrêt, récurrence à la reprise du médicament, etc.), la bibliographie (données de la littérature) (18–20). La pharmacovigilance permet la surveillance des médicaments en recueillant les informations concernant les différents effets indésirables des médicaments. Les effets indésirables sont constatés en médecine générale mais seulement 2% environ sont déclarés à la pharmacovigilance (21). En 2017, seulement 5% des déclarations de pharmacovigilance ont été faites par des médecins généralistes (22).

Nous avons constaté récemment, deux cas de colite sous lansoprazole. Ces cas sont apparus pendant une hospitalisation au centre hospitalier (CH) de Boulogne-sur-Mer entraînant un changement de l'IPP déjà prescrit, par du lansoprazole. Dans ces deux situations, l'effet indésirable n'a pas été identifié rapidement et a entraîné la prescription de nombreux anti-diarrhéiques et examens invasifs. Étant donné le faible taux de déclaration d'effet indésirable en médecine générale, il paraît important de sensibiliser les médecins généralistes à l'identification et surtout la déclaration de cet effet indésirable.

Le but de ces déclarations est de mieux connaître les effets indésirables et que cette information soit mieux diffusée afin de réduire le risque pour le patient. Cela pourrait se faire via les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS), un nouvel échelon apparu suite à la loi de modernisation du système de santé de 2016. Elles sont créées à l'initiative des professionnels de santé d'un territoire afin de faciliter la coordination des soins de ce secteur. L'une des missions des CPTS est le développement de la qualité et de la pertinence des soins, ce qui est en lien direct avec notre problématique (23–26).

Notre objectif est d'améliorer la déclaration des effets indésirables en médecine générale en intégrant la communication interne d'une CPTS. Nous avons fait le choix de prendre l'exemple des colites sous lansoprazole après l'observation de deux cas suite à un relai d'IPP en cours d'hospitalisation.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Etude et population étudiée

Nous avons réalisé une étude quantitative, descriptive et observationnelle en France, à l'aide d'un questionnaire informatique, auprès de médecins généralistes français.

Nous avons recruté les médecins généralistes via les réseaux sociaux (publication sur X (ex-Twitter) et Facebook) et par mail.

Étaient inclus des médecins généralistes, libéraux, installés ou remplaçants, en activité et exerçant en France, quel que soit leur âge et leur genre. Étaient exclus les médecins d'une autre spécialité que la médecine générale.

2. Recueil des données

Nous avons créé un questionnaire confidentiel composé de 19 questions à choix simples ou multiples, fermées ou ouvertes (**Annexe 1**). Sa conception a été réalisée via la Plateforme Enquêtes de l'Université de Lille.

Dans un premier temps (question 1 à 6), nous avons récolté les données démographiques concernant la population de l'étude et leur mode d'exercice.

Dans un second temps (question 7 à 11), l'objectif était d'identifier les cas de diarrhées sous IPP notamment avec l'utilisation du lansoprazole et leur déclaration ou non auprès du centre de pharmacovigilance.

Dans un troisième temps (question 12 à 19), nous nous sommes intéressés aux déclarations d'effets indésirables réalisées par les médecins généralistes (fréquence des déclarations, gravité de l'effet indésirable entraînant une déclaration, et les moyens utilisés pour cette déclaration).

Le questionnaire a été diffusé sur X le 8 novembre 2023 par le compte du directeur de thèse : ce tweet a eu 3190 impressions (nombre de fois où il a été vu), 122 engagements (interactions avec le tweet) et 72 clics sur le questionnaire, au 2

décembre 2023.

Il a aussi été diffusé via le groupe facebook de l'Association des internes de médecine générale de Lille – thèses, ainsi que par mail à mon réseau personnel (ancien co-interne, maître de stage, médecins remplacés).

L'enquête a par la suite été réalisée du 8 novembre 2023 au 29 novembre 2023.

3. Réglementation

Avant la mise en ligne de cette enquête, nous avons réalisé une demande auprès du service de protection des données de l'université de Lille pour obtenir une validation de lancement.

4. Analyses statistiques

Les données récoltées ont par la suite été classées dans divers fichiers Excel. L'étude étant descriptive, nous avons analysé des données variables quantitatives en moyenne \pm écart-type, et les données qualitatives en nombre absolu et relatif (%).

RÉSULTATS

Nous avons reçu 84 réponses au questionnaire dont 68 ont été analysées (**Figure 1**).

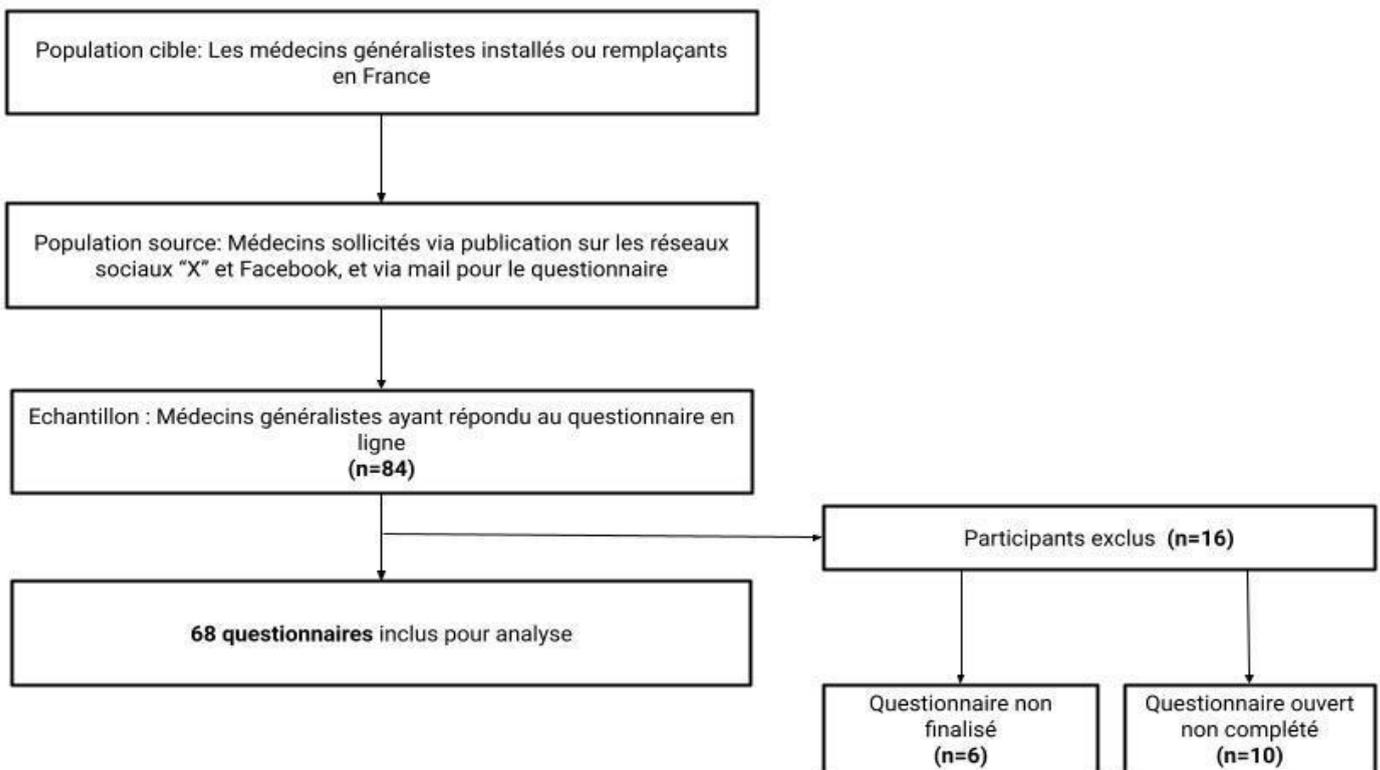


Figure 1. Diagramme de flux des participants au questionnaire.

Parmi les 68 médecins généralistes ayant répondu au questionnaire, 38 (56 %) étaient des femmes ; l'âge moyen était de $41,2 \pm 11,5$ ans, et 21 (30,9 %) étaient membres d'une CPTS. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et informations en lien avec l'activité des médecins généralistes de France

Caractéristiques		Valeur	Pourcentage
		(N = 68)	
Population			
Sexe	Masculin	30	44 %
	Féminin	38	56 %
Âge	< 40 ans	42	62.2%
	41-50 ans	9	13.5%
	51-60 ans	12	16.2%
	> 60 ans	5	8.1%
Activité			
	Seul	7	10.3%
	En association	22	32.4%
	MSP*	16	23.5%
	Remplaçant	18	26.5%
	Autre	5	7.3%
Accueil d'étudiants			
MSU**		22	32.4%
	N1	10	
	SASPAS	10	
	Externe	11	
Non MSU		46	67.6%
Membre d'une CPTS***			
Oui		21	30.9%
Non		47	69.1%

*Maison de santé pluriprofessionnelle ;

** Maître de stage des universités ;

*** Communauté professionnelle territoriale de santé.

Les départements les plus représentés étaient le Pas-de-Calais (29 médecins) et le Nord (10 médecins). La répartition des médecins des autres départements est détaillée dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Répartition des effectifs en fonction du département d'exercice.

Département d'exercice	Effectif	Pourcentage
13 : Bouches-du-Rhône	2	2.9 %
14 : Calvados	2	2.9 %
27 : Eure	1	1.5 %
34 : Hérault	1	1.5 %
35 : Ille-et-Vilaine	1	1.5 %
46 : Lot	1	1.5 %
50 : Manche	2	2.9 %
56 : Morbihan	1	1.5%
59 : Nord	10	15 %
61 : Orne	1	1.5 %
62 : Pas-de-Calais	29	43 %
67 : Bas Rhin	1	1.5 %
69 : Rhône	2	2.9 %
75 : Paris	2	2.9 %
76 : Seine-Maritime	1	1.5 %
78 : Yveline	1	1.5 %
80 : Somme	2	2.9 %
86 : Vienne	1	1.5 %
87 : Haute-Vienne	1	1.5 %
88 : Vosges	1	1.5 %
91 : Essonne	1	1.5 %
93 : Seine-Saint-Denis	2	2.9 %
94 : Val-de-Marne	2	2.9 %

Diarrhées sous IPP

Parmi les 68 médecins ayant répondu au questionnaire, 8 ont eu connaissance de cas de diarrhées sous IPP durant les 12 derniers mois (11.8%). Ces 8 médecins rapportaient 15 cas : 3 cas sous oméprazole (20%), 3 sous lansoprazole (20%), 2 sous ésoméprazole (13%), 1 sous pantoprazole (7%), 6 sans précisions concernant l'IPP (40%) (**Figure 2**).

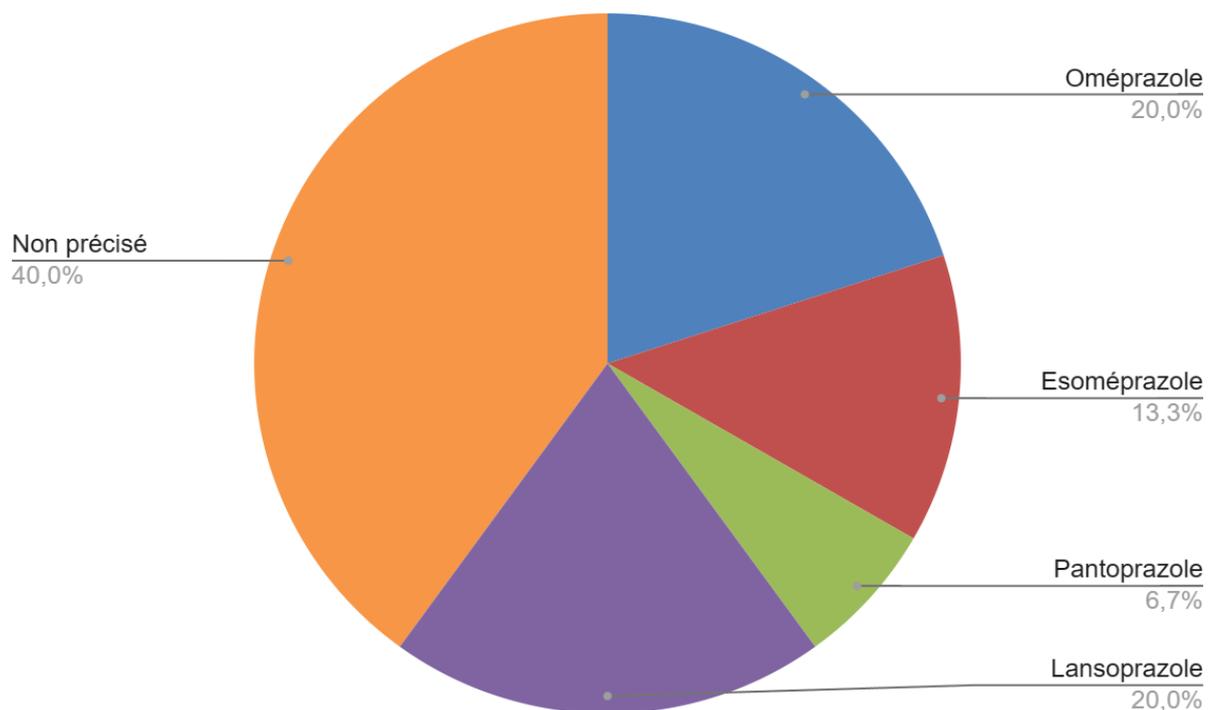


Figure 2. Répartition des IPP dans les cas de diarrhées

Les critères d'imputabilité les plus fréquemment utilisés étaient la chronologie (31.5%), le rechallenge positif (26.3%) et la bibliographie (15.8%) (**Tableau 3**).

Un seul médecin a effectué la déclaration au centre de pharmacovigilance (12.5%).

Tableau 3 : Critères d'imputabilité utilisés pour identifier l'effet indésirable "diarrhées sous IPP".

Critère d'imputabilité	Effectif (N = 8)	Pourcentage
Chronologique	6	75 %
Rechallenge positif	5	62.5 %
Séméiologique	2	25 %
Bibliographique	3	37.5 %
Avis du CRPV*	2	25 %
Autre**	1	12.5 %

*Centre Régional de Pharmacovigilance

**Colite à collagène diagnostiquée en coloscopie, attribuée à la prise d'IPP après recherche internet.

Déclaration d'effet indésirable

Nous avons également interrogé les 68 médecins généralistes répondants sur leurs habitudes devant un effet indésirable médicamenteux (**Tableau 4**).

Leur première source était les résumés de caractéristiques des produits via les logiciels d'aide à la prescription (Vidal, Base Claude Bernard, etc.).

Devant un effet indésirable possible fréquent et bénin, 59 des répondants (85 %) signalaient ne déclarer à personne ; devant un effet rare ou grave, 47 (65 %) signalaient déclarer au centre régional de pharmacovigilance.

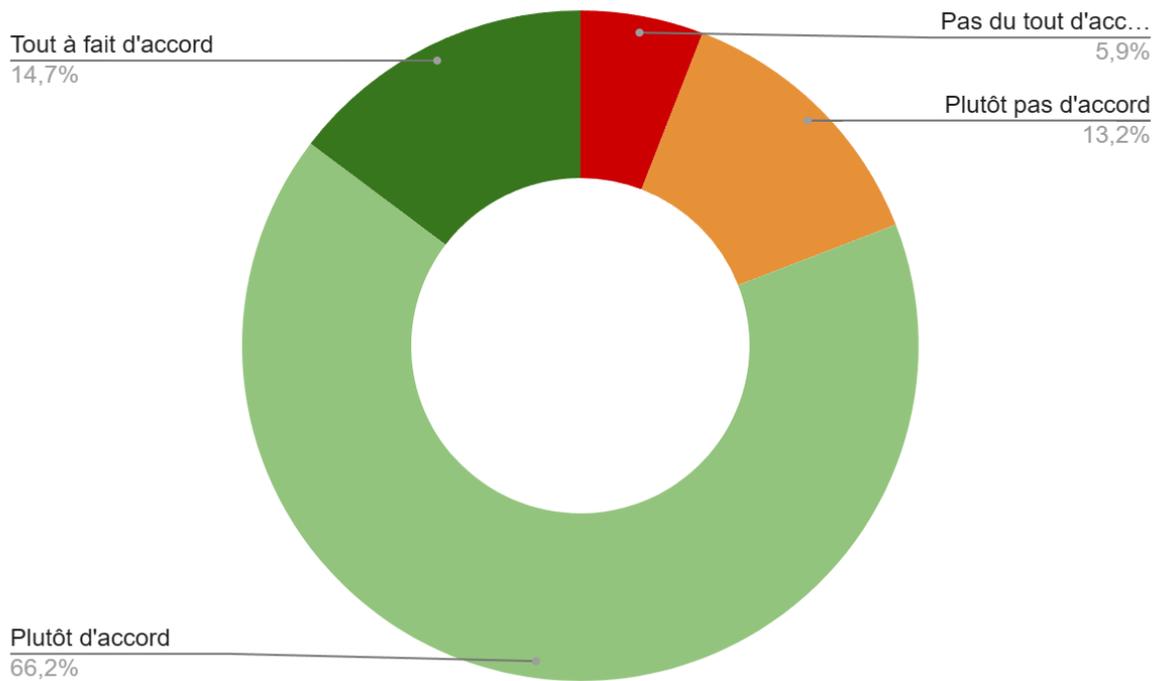
En moyenne, ils déclaraient 0.91 ± 1.64 effet indésirable par an au CRPV.

Tableau 4 : Méthodologie des médecins généralistes interrogés pour effectuer les déclarations de pharmacovigilance.

Caractéristiques	Valeurs (N = 68)	Pourcentage
Source consultée		
Vidal ou BCB ou autre base	66	72.5%
Littérature scientifique	16	17.5%
Autre (CRPV, revue Prescrire)	9	10%
Personne contactée devant un effet indésirable possible fréquent, bénin		
Collègue pharmacien	3	4.3%
CRPV	5	7.2%
Personne	59	85.5%
Autre médecin (associé)	2	3%
Personne contactée devant un effet indésirable possible, rare ou grave		
Collègue pharmacien	5	6.9%
CRPV	47	65.3%
Personne	14	19.4%
Autres (service de spécialité concerné, service d'urgences)	6	8.3%
En cas de déclaration au CRPV : par quel moyen ? (N = 38)		
Téléphone	6	15.8%
Mail	9	23.7%
Formulaire ANSM	20	52.6%
Autre	3	7.8%

Nous les avons enfin interrogés sur l'intérêt de la mise en place d'un référent "pharmacovigilance" pour améliorer les déclarations au niveau local (au sein d'une CPTS ou non) : les médecins interrogés étaient plutôt d'accord à 66.2% et tout à fait d'accord à 14.7% (**Figure 3**).

Figure 3. Evaluation de l'intérêt d'un référent "pharmacovigilance" au niveau local pour améliorer les déclarations



Enfin, 28 propositions d'amélioration ont été recueillies, soit 41% des participants au questionnaire (**Annexe 2**). Les principales perspectives d'amélioration apportées par les médecins généralistes étaient :

- Simplifier la démarche (formulaire plus simple, mail ou numéro de téléphone direct, connu de tous)
- Mise en place d'un référent local
- Retour des CRPV et diffusion des informations aux médecins
- Utilisation du dossier médical partagé (DMP) et informations du dossier patient pour simplifier la déclaration
- Formations des médecins généralistes (notamment à la iatrogénie)
- Sensibilisation des médecins généralistes à la déclaration en pharmacovigilance

Parmi ces propositions, on note aussi le côté chronophage de la démarche qui n'incite pas les médecins à déclarer les effets non rares/graves.

Deux médecins signalent que pour eux, la pharmacovigilance est bien organisée au niveau local (un dans l'Orne et un en Seine-Maritime).

Enfin, nous avons reçu trois remarques libres :

- “bon courage pour votre thèse”,
- “fournir renseignement (téléphone, mail)”
- “la sous-déclaration est une donnée majeure. J’ai publié là-dessus (27). Rien ne marche pour augmenter les déclarations sauf l’incentive et encore, pour peu de temps.”

DISCUSSION

Résultats principaux

Sur les 84 questionnaires reçus, 68 ont été inclus et analysés. La population de notre échantillon était jeune (62% de moins de 40 ans) et plutôt féminine. 8 des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire ont rapporté des cas de diarrhées sous IPP : 3 sous oméprazole, 3 sous lansoprazole, 2 sous ésoméprazole, 1 sous pantoprazole et 6 sans précision concernant l'IPP.

La chronologie (31.5%) et le rechallenge positif (26.3%) étaient les critères d'imputabilité les plus cités pour mettre en cause l'effet indésirable étudié. Un seul médecin a effectué la déclaration en pharmacovigilance de cas de diarrhée sous IPP.

Concernant les modalités de déclaration en pharmacovigilance, les médecins répondants déclarent les effets indésirables rares et graves majoritairement au CRPV (65.3%) alors qu'ils sont 85.5% à ne pas déclarer un effet indésirable bénin et fréquent. Pour leurs déclarations, les médecins utilisent majoritairement le formulaire ANSM (52.6%). Nous avons également interrogé les médecins généralistes sur l'intérêt de la mise en place d'un "réfèrent pharmacovigilance" au niveau local pour améliorer la déclaration d'effets indésirables, ils étaient 66.2% à être plutôt d'accord et 14.7% à être tout à fait d'accord. Enfin, nous avons recueilli 28 propositions d'amélioration concernant les déclarations en pharmacovigilance permettant de dégager quelques axes d'amélioration possible, notamment via le réfèrent local, la simplification de démarche (par exemple avec des informations du dossier patient dans le DMP) et la sensibilisation des médecins généralistes.

Comparaison à la littérature

Notre échantillon de 68 médecins généralistes se compose de médecins plus jeunes que la moyenne en France (âge moyen des médecins en activité régulière en 2023 : 48,6 ans contre 41,2 ans dans notre échantillon), avec plus de femmes (56 % contre 51 %) (28). Cela peut être lié à la diffusion par les réseaux sociaux.

Dans notre étude, 9 cas de diarrhées ont été rapportées à un IPP identifié : 3 sous oméprazole, 3 sous lansoprazole, 2 sous ésomeprazole, 1 sous pantoprazole (et 6 sans précision concernant l'IPP).

Le critère d'imputabilité le plus cité était la chronologie, or il est montré que l'apparition de diarrhée médicamenteuse peut être retardée jusqu'à trois mois, notamment en cas de colite microscopique. De plus, les patients peuvent omettre les traitements pris ponctuellement. Le lien entre les symptômes et le traitement peut alors être ignoré ce qui peut participer à la faible identification de cet effet (31).

Nous avons déterminé via la base de données en libre accès de l'Assurance Maladie (Médic'AM) les dépenses de médicaments remboursés par l'Assurance Maladie, délivrés par le réseau officinal de ville en 2022 (**Tableau 5**). Nous avons utilisé le nombre de boîtes remboursées selon la classification ATC5 (nom de médicament en DCI) et le nombre de médicaments précis avec la classification CIP13 (en calculant la somme des produits entre nombre de boîtes remboursées et conditionnement de cette boîte).

Tableau 5. Remboursement des IPP en 2022

Code ATC5	Libellé ATC5	Base de remboursement 2022	Nombre de boîtes remboursées en 2022	Montant remboursé en 2022	Nombre de médicaments remboursés en 2022
A02BC01	OMEPRAZOLE	61 548 920 €	18 722 563	46 286 120 €	486 934 454
A02BC02	PANTOPRAZOLE	79 480 828 €	18 771 165	64 572 909 €	500 741 728
A02BC03	LANSOPRAZOLE	37 413 384 €	8 461 152	30 006 847 €	239 080 962
A02BC04	RABEPRAZOLE	19 759 965 €	4 360 440	14 861 554 €	121 050 006
A02BC05	ESOMEPRAZOLE	136 999 439 €	30 056 549	104 331 371 €	799 090 852

Ainsi, rapporté au nombre de prescriptions, les IPP les plus associés aux diarrhées étaient le lansoprazole puis l'oméprazole. Cela est cohérent avec la littérature, dans laquelle il a été montré que le risque de diarrhée est plus important avec le lansoprazole (11,12,16,17).

Par ailleurs, selon la littérature (12), le taux d'incidence des diarrhées sous lansoprazole, pantoprazole et oméprazole sont respectivement de 0,39, 0,23 et 0,18 pour 1000 jours d'exposition. Ainsi, avec 239 millions, 500 millions et 487 millions de médicaments remboursés (sans tenir compte de ceux pris en automédication), le nombre de diarrhées pourrait être estimé à 93 242 pour le lansoprazole, 115 170

pour le pantoprazole et 87 648 pour l'oméprazole, soit environ 300 000 cas en 2022. Le carré de White-Laporte sur l'écologie des soins en France indique que pour 1000 individus ayant un problème de santé, 235 consultent un médecin généraliste, soit environ un quart (30). Ainsi, rapporté aux 60 000 médecins généralistes en exercice libéral (29), environ 1 cas de diarrhée sous IPP est attendu par an dans chaque patientèle.

Alors que 77,5 % de l'ensemble de la prescription médicale en France est le fait des médecins généralistes (32), ces derniers ne sont que 5 % parmi les personnes déclarant des EI aux CRPV (22). Pourtant, les médecins généralistes rencontrent de nombreux EI : en 2012, une étude d'un médecin généraliste portant sur l'analyse des effets indésirables dus aux médicaments rapporte que pour 7 074 actes annuels, 163 EI ont été recueillis (2,29 %) dont 12 graves et attendus (0,17 %) et 5 inattendus non graves (0,07 %). La sous-déclaration des EI en médecine générale concerne donc également les EI graves (27).

Une étude de 2023 montre que les EI fréquents et bénins sont négligés par les médecins alors que les EI rares et graves sont plus susceptibles d'être déclarés ce qui est comparable à nos résultats (33). Notre étude évoque comme pistes d'amélioration de déclaration en pharmacovigilance une meilleure information et formation des médecins généralistes ainsi qu'une déclaration directe via un site internet.

En 2012, Grange J.C, évoque l'intérêt d'un enseignement durant les études de médecine concernant la pharmacovigilance et ses enjeux. L'auteur signale également la nécessité d'avoir des CRPV "plus joignables, plus réceptifs et plus informatifs" (27). En 2014, dans le Nord, une étude sur l'évaluation du nouveau site du CPRV montre une satisfaction globale des utilisateurs et une utilité dans la déclaration des EI (89%) (34). Une autre publication montre que la formation et la sensibilisation des médecins généralistes permet d'augmenter le nombre de déclarations en pharmacovigilance au moins à court terme (6 mois à 2 ans) (35).

D'autres auteurs ont évalué la mise en place d'un réseau d'aide à la déclaration des effets indésirables via un assistant de recherche clinique. Les médecins généralistes interrogés étaient globalement satisfaits et 83% d'entre eux souhaitaient continuer à utiliser ce réseau d'aide pour leurs futures déclarations (36). Dans une revue de la littérature, il est montré une augmentation du nombre de déclarations en pharmacovigilance grâce à la présence de CRPV, à un système de

déclaration simple et à une incitation à la déclaration par campagne d'informations publiques (37). L'ensemble de ces publications rejoint les propositions citées par les participants à notre questionnaire.

Forces et limites

La principale limite de notre étude est la taille de l'échantillon à 68 participants. Il existe un biais de sélection, les sujets ayant été recrutés via les réseaux sociaux et contacts personnels. Ce recrutement a abouti à une certaine homogénéité vis-à-vis des participants avec une majorité exerçant dans la région Hauts-de-France, et une grande part de remplaçants. Les médecins répondants étaient en moyenne plus jeunes probablement car plus exposés aux réseaux sociaux. Une généralisation des résultats semble donc difficile.

Une autre faiblesse de notre étude est le recueil rétrospectif plutôt que prospectif entraînant un biais de mémorisation. En effet, un recueil prospectif sur trois mois aurait pu permettre de mettre en évidence l'impact réel des IPP sur la survenue de diarrhées. Une étude montre qu'une diarrhée médicamenteuse peut survenir tardivement (jusqu'à trois mois) (38). Mais un recueil prospectif entraîne un risque important de perte de vue dans le cadre d'un travail de thèse.

Notre méthodologie peut aussi constituer une limite dans notre étude. La production d'un questionnaire avec une formulation personnelle des questions et réponses pouvait créer une mauvaise compréhension et donc aboutir à des réponses approximatives, car il ne s'agissait pas d'un questionnaire validé. Néanmoins, les questions étaient simples et ne semblaient pas sujettes à mauvaise compréhension ; par ailleurs, le questionnaire a été testé auprès d'un panel de médecins avant diffusion.

De plus, l'objectif de croiser différentes informations telles que le nombre de patients sous IPP associé au nombre de patients sous anti-diarrhéique aurait pu être intéressant et l'analyse d'une possible disproportionnalité entre les deux aurait été pertinente. Toutefois, ce genre d'analyse est complexe et le risque de non réponse ou d'estimation approximative du nombre de patients sous IPP était important.

Enfin, on peut évoquer un biais de confirmation d'hypothèse, en partant du principe (basé sur des taux d'incidence retrouvés dans la littérature) qu'il y aurait suffisamment de cas de diarrhées sous IPP — un effet choisi pour le caractère relativement fréquent (contrairement à une toxidermie sous allopurinol par exemple),

potentiellement grave et non notoire (contrairement à une toux sous IEC, oedèmes sous inhibiteurs calciques, etc.). D'autres types d'effets similaires auraient pu être choisis.

Perspectives

Devant la sous-déclaration des EI en médecine générale, il apparaît indispensable d'améliorer ce point pour renforcer la sécurité des patients. Les axes d'amélioration cités dans les commentaires de notre questionnaire sont retrouvés dans plusieurs publications. Outre l'aspect classique de "mieux former et informer" les étudiants et médecins à la pharmacovigilance, il paraît surtout nécessaire de simplifier au maximum les déclarations, et pouvoir les intégrer facilement dans les logiciels métiers ou à travers les nouveaux usages des dossiers médicaux partagés.

Plusieurs CRPV communiquent déjà régulièrement avec les usagers. Un des participants à notre étude signalait que le CRPV de son département (Seine-Maritime) était facilement joignable. Dans cette région le CRPV envoie fréquemment des bulletins de pharmacovigilance aux médecins et professionnels de santé (stratégie Biagi) (37), afin d'informer les médecins des EI rares et peu connus relevés par des confrères. Le CRPV de Lille est également facile à joindre, par mail par exemple, et propose une newsletter trimestrielle sur son site web et par mail. Dans les autres aspects de communication, notre étude soulève la pertinence d'un référent pharmacologie à l'échelle locale (au sein d'une CPTS par exemple) sur l'amélioration des déclarations des EI.

Néanmoins, cette communication de la part des CRPV soulève la question de ce qui peut et doit être déclaré. Légalement, tout effet indésirable devrait être remonté à la pharmacovigilance ; or, si les 300 000 cas annuels de diarrhées sous IPP (estimés plus haut) étaient remontés aux CRPV français, cela saturerait leurs capacités avec ce seul effet, pourtant relativement peu fréquent par rapport à d'autres en médecine générale, tels que les oedèmes périphériques sous inhibiteur calcique... Ainsi, il faut d'un côté augmenter largement le nombre de déclarations d'effets indésirables, mais il faut également réfléchir au moyen pour les traiter : s'il existait dans un avenir proche une catégorie "pharmacovigilance" dans les dossiers médicaux partagés, il faudrait probablement une première étape d'automatisation intelligente du traitement des données pour limiter le recours aux pharmaciens aux situations les plus litigieuses.

Le projet Platform for Data in Primary care (P4PD) lancé en 2022 et dont la collecte de données démarrera en février 2024, vise à créer une plateforme de regroupement des données de santé de médecine générale (41). En effet, les données informatisées de médecine générale sont peu exploitées et ce recueil pourrait permettre d'améliorer les outils de prise en charge des patients, la recherche en médecine générale, la surveillance épidémiologique et les alertes médicamenteuses entre autres. Ce projet est géré par des professionnels de santé, des représentants de patients et des chercheurs. Il pourra sûrement permettre une amélioration de la gestion et de la détection des effets indésirables médicamenteux. Notre étude a d'autres vertus pragmatiques : en communiquant auprès de médecins généralistes sur les diarrhées sous IPP et sur la pharmacovigilance, il est possible que nous contribuons à une meilleure notoriété de ce type d'effet indésirable, et éventuellement que nous participions, à notre petite échelle, à questionner la possibilité de dé-prescription de ces médicaments (39).

A propos du remplacement systématique de tout IPP par le lansoprazole dans certains centres hospitaliers évoqué en introduction, cela pose des questions de conciliation médicamenteuse (CM). Cette mesure permet de garantir la continuité de la prise en charge médicamenteuse des patients tout au long du parcours de soins et notamment en sortie d'hospitalisation : chez des patients hospitalisés et pour lesquels le lansoprazole a été introduit ou modifié par rapport au traitement habituel, la CM peut permettre de reprendre le traitement habituel à la sortie d'hospitalisation, voire à suspendre le traitement si aucune indication n'a été retrouvée (40).

CONCLUSION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) représentent l'une des classes pharmaceutiques les plus prescrites induisant des coûts de remboursement élevés.

Notre enquête a montré qu'il existe une sous-reconnaissance de l'effet indésirable "diarrhées sous IPP" ainsi qu'une sous-déclaration des effets indésirables.

Les médecins généralistes représentent les premiers acteurs des soins primaires. Il semble nécessaire d'améliorer les déclarations en pharmacovigilance, pas seulement par leur nombre mais par leur pertinence (après commercialisation de nouveaux médicaments, effets indésirables retardés, peu connus, graves).

Il est primordial pour les médecins généralistes d'évaluer ou de réévaluer de manière régulière si la prescription de médicaments (y compris les IPP) est véritablement nécessaire et d'envisager une suspension voire une dé-prescription en cas d'apparition de symptômes ou d'absence d'indication. Notre analyse a permis de dégager plusieurs axes d'amélioration de déclaration en pharmacovigilance susceptibles de favoriser le nombre de déclarations des EI qui est un enjeu majeur de santé publique. De nouvelles publications portant sur l'analyse des bénéfices en lien avec ces nouveaux outils à plus ou moins long terme permettraient de répondre à ce besoin dans le domaine de la pharmacovigilance mais aussi d'obtenir plus de données sur les médicaments prescrits.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Feb 1;118(2):S9–31.
2. HAS. Haute Autorité de Santé. 2020 [cited 2022 Nov 11]. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
3. ANSM, Lassalle M, Dray-Spira R. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Etude observationnelle à partir des données du SNDS. [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 11]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-dinhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-en-2015-en-france>
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Fiche bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380481/fr/fiche-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp
5. FMC-HGE [Internet]. [cited 2023 Sep 10]. Reflux réfractaire. Available from: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/reflux-refractaire/
6. Lee S. Société canadienne du cancer. [cited 2023 Sep 10]. Œsophage de Barrett. Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/esophageal/what-is-esophageal-cancer/precancerous-conditions>
7. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017 Jun 1;177(6):784–91.
8. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000 Apr;118(4):661–9.
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015 Aug;37(7):1237–41.
10. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Jan 30;344:e372.
11. Maffei M, Desmeules J, Cereda JM, Hadengue A. *Revue Medicale Suisse*. 2007 [cited 2022 Oct 25]. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-123/effets-indesirables-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp>

12. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Oct;50(4):366–72.
13. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LGJB, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1124–8.
14. Law EH, Badowski M, Hung YT, Weems K, Sanchez A, Lee TA. Association Between Proton Pump Inhibitors and Microscopic Colitis. *Ann Pharmacother*. 2017 Mar;51(3):253–63.
15. Verhaegh BPM, de Vries F, Masclee A a. M, Keshavarzian A, de Boer A, Souverein PC, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(9):1004–13.
16. Agier M, Ali-Abarghooi R, Bourneau-Martin D, Plaisant S, Simon C, Jonville-Bera A. Proton pump inhibitor-induced microscopic colitis : a specific side effect of lansoprazole? *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(S1):6–22.
17. Capurso G, Marignani M, Attilia F, Milione M, Colarossi C, Zampaletta C, et al. Lansoprazole-induced microscopic colitis: An increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2011 May;43(5):380–5.
18. Carbonnel F. FMC-HGE. 2020 [cited 2022 Nov 11]. Entéropathies médicamenteuses. Available from: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/enteropathies-medicame nteuses/>
19. Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2002 Nov;97(11):2908–13.
20. Konijeti GG, Deshpande V, Bunker CJ. An unusual case of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):696.
21. Rudelle K, Laroche ML. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. *Therapies*. 2020 May 1;75(3):253–60.
22. Bilans / Rapports d'activité - ANSM / publications institutionnelles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://archiveansm.integra.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activit e-ANSM-publications-institutionnelles>
23. Leicher C. CPTS et territoire. *Regards*. 2019;56(2):81–92.
24. Rist S, Rogez R. Les CPTS : de l'ambition politique à la réalité territoriale. *Trib Santé*. 2020;63(1):51–5.
25. de Fontgalland C, Rouzaud-Cornabas M. De la territorialisation des pratiques de santé aux communautés professionnelles territoriales de santé. *Sante Publique Vandoeuivre--Nancy Fr*. 2020;32(2):239–46.
26. Falcoff H. Les Communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) : des missions de santé publique essentielles, mais des obstacles à leur mise en œuvre. *Médecine Mal Métaboliques*. 2022 May 1;16(3):243–8.
27. Grange JC. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Thérapie*. 2012 May 1;67(3):237–42.
28. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 9]. Publication de l'atlas de la démographie médicale 2023. Available from:

- <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/publication-atlas-demographie-medecine-2023>
29. DREES. Démographie des professionnels de santé [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
 30. Laporte C, Fortin F, Dupouy J, Darmon D, Pereira B, Authier N, et al. The French ecology of medical care. A nationwide population-based cross sectional study. *Fam Pract*. 2023 Nov 2;cmad098.
 31. Beaugerie L. La diarrhée médicamenteuse. In: Lévy P, editor. Post'U FMC-HGE [Internet]. Paris: Springer; 2011 [cited 2023 Dec 10]. p. 271–7. Available from: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0237-4_36
 32. Masson P. La prescription des médecins généralistes : conflits entre la profession médicale et l'Assurance maladie. *Sociétés Contemp*. 2011;83(3):33–57.
 33. Sahnoun R, Ksentini M, Bouaziz I, Chtourou E, Berrim K, Ben Mahmoud L, et al. Motivations et réticences des médecins généralistes à la notification des effets indésirables des médicaments. *Rev Fr Allergol*. 2023 Apr 1;63(3):103528.
 34. Rochoy M, Béné J, Messaadi N, Auffret M, Gautier S. Évaluation du site internet du centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. *Thérapies*. 2016 Jun 1;71(3):329–33.
 35. Fedrizzi S, Chrétien B, Sassier M, Decaen P, Paul M, Alexandre J, et al. Cabinets de médecine générale et notification des effets indésirables médicamenteux : expertise d'un délégué de l'Assurance maladie. *Santé Publique*. 2022;34(6):795–801.
 36. Driot D, Figuet L, Birebent J, Coste S, Durrieu G, Jacquot J, et al. Satisfaction des médecins généralistes d'un réseau d'aide à la déclaration de pharmacovigilance PharmacoMIP-MG. *Thérapies*. 2018 Dec 1;73(6):483–93.
 37. Gervais L. Mesure de l'efficacité des stratégies cherchant à augmenter le nombre de déclarations à la pharmacovigilance par les médecins généralistes: une revue systématique de la littérature.
 38. D'Angelo F, Bastid C, Restellini S, Bichard P, Frossard JL. Diarrhée médicamenteuse : comment s'orienter ? *Rev Médicale Suisse*. 2018;14(616):1485–8.
 39. Zed PJ. Déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(5):293–4.
 40. Bézar A, Hue B, Allain JS, Triquet L, Osmont MN, Turlin B, et al. Colite à collagène induite par un changement involontaire d'inhibiteur de la pompe à protons : la conciliation médicamenteuse comme piste de prévention ? *J Pharm Clin*. 2021 Jun 1;40(2):106–11.
 41. Health Data Hub [Internet]. [cited 2023 Dec 16]. P4DP, un consortium pour créer le premier entrepôt de données de santé pour la médecine générale. Available from: <https://www.health-data-hub.fr/actualites/p4dp-un-consortium-pour-cree-le-premier-entrepot-de-donnees-de-sante-pour-la-medecin>

ANNEXES

Annexes 1 : Questionnaire diffusé

Déclaration des effets indésirables en soins primaire : cas des diarrhées sous IPP

Ce questionnaire prend moins de 5 minutes à compléter. Il concerne les médecins généralistes installés et remplaçants (adhérents ou non à une CPTS).

Bonjour, je m'appelle Charlotte Boutin, je suis une jeune médecin généraliste remplaçante.

Dans le cadre de ma thèse, je m'interroge sur l'amélioration des déclarations en pharmacovigilance des effets indésirables en soins primaires, au niveau territorial (par exemple via les CPTS).

Nous avons choisi d'axer quelques questions sur un effet indésirable relativement rare en fréquence mais susceptible d'être rencontré en médecine générale : les diarrhées sous IPP.

Je vous remercie du temps que vous m'accorderez.

Charlotte Boutin

charlotte.btn@hotmail.fr

sous la direction du Dr Michaël Rochoy

michael.rochoy@gmail.com

Il y a 19 questions dans ce questionnaire.

Identification

- Quel est votre âge ? *

Veillez écrire votre réponse ici :

- Quel est votre genre ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Homme
- Femme
- Autre

- Quel est votre mode d'exercice ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Seul
- En association
- En MSP
- Remplaçant
- Autre:

- Etes-vous MSU ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- N1
- SASPAS
- Externe
- Aucun

- Etes-vous adhérent à une CPTS ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

- Quel est votre département d'exercice? *

Veillez écrire votre réponse ici :

Diarrhées sous IPP

- Avez-vous eu connaissance de cas de diarrhées sous IPP dans les 12 mois ? (Si non, cochez non et cliquez sur "suivant" en bas de page pour accéder aux questions concernant la pharmacovigilance). *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

- Si oui, combien de cas ?

Veillez écrire votre réponse ici :

- Si oui, quel IPP en était la cause ?

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Oméprazole
- Esoméprazole
- Pantoprazole
- Lansoprazole
- Rabéprazole
- Autre:

- Sur quels critères avez-vous retenu l'imputabilité de l'IPP ?

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Chronologique (diarrhée après introduction, disparition à l'arrêt)
- Rechallenge positif (réapparition des diarrhées après reprise du même traitement)
- Sémiologique (diarrhée avec absence d'autre étiologie après examens complémentaires)
- Bibliographique (IPP plus fréquemment associé à des diarrhées)
- Avis du centre régional de pharmacovigilance
- Autre:

- Si oui, avez-vous déclaré au centre régional de pharmacovigilance?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non
-

Déclaration d'effet indésirable et CPTS

- En moyenne, combien de fois par an contactez-vous le centre régional de pharmacovigilance ? *

Veillez écrire votre réponse ici :

- Par quels biais ?

Cochez tout ce qui s'applique

- Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :
- Téléphone
- Mail
- Formulaire ANSM
- Autre:

- Devant un effet indésirable possible, quelles sources consultez-vous ?

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Résumé des caractéristiques du produit dans le VIDAL ou BCB ou autre base
- Littérature scientifique via PubMed ou Google Scholar
- Autre:

- Devant un effet indésirable possible, fréquent et bénin (ex:toux sous IEC, OMI sous inhibiteur calcique,...) qui contactez-vous habituellement ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Collègue pharmacien
- Centre régional de pharmacovigilance
- Personne
- Autre:

- Devant un effet indésirable possible, rare ou grave (nécessitant une hospitalisation par exemple), qui contactez-vous habituellement ? *

Cochez tout ce qui s'applique

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Collègue pharmacien
- Centre régional de pharmacovigilance
- Personne
- Autre:

- A votre avis, est-ce qu'un référent "pharmacovigilance" local (par exemple au sein d'une CPTS) améliorerait les déclarations? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Pas du tout d'accord
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

- Comment pourrait-on améliorer la pharmacovigilance à l'échelle territoriale ? (CPTS ou autre)

Veillez écrire votre réponse ici :

- Remarques libres

Veillez écrire votre réponse ici :

Annexe 2 : Propositions d'amélioration de la déclaration en pharmacovigilance des participants du questionnaire (liste exhaustive)

- En ayant un référent, médecin ou pharmacien qui ferait les déclarations. En diffusant des informations aux professionnels de santé sur la marche à suivre avec fichier à remplir en ligne directement adressé au CRPV.
- Référent CPTS qui se charge des déclarations en le contactant rapidement (notamment facilité par les DMP maintenant ?).

Newsletter dédiée "pharmacovigilance" dans la CPTS sur les actions entreprises (par exemple ça peut aussi être un relai des newsletters de CRPV).

Message mensuel ou trimestriel incitant à la déclaration

Études ciblées tous les 3 ou 6 mois dans la CPTS sur une thématique de pharmacovigilance (IPP, anti-HTA, etc.)

- Une déclaration est chronophage, je ne la fait que si l'effet indésirable est grave ou atypique
- Simplifier les formulaires ...
- Via les CPTS
- Je n'ai pas l'impression que cela soit nécessaire, la transmission par internet sur mon secteur semble efficace et pertinente
- Déjà peut-être accélérer et améliorer la réponse apportée par les centres de pharmacovigilance : les seules réponses que j'ai obtenues ont été : soit rien, soit « merci on sait déjà »
- Une adresse mail facile via messagerie sécurisée (en Auvergne Rhône Alpes on a sisra =gcs sara qui regroupe pleins de liens pratiques vers des réseaux de soins, il faudrait y retrouver aussi la pharmacovigilance)
- Préremplissage par le logiciel métier avec les informations du dossier
- La pharmacologie devrait être plus visible
- Ds le 76, le CRPV est très facilement joignable aussi multiplier les intervenants ne me semblent pas nécessaire dans cette région
- Il faudrait que ce soit plus facile à remplir que le CERFA imbuvable, avec une adresse facile à trouver, directement depuis le logiciel patient (auto remplissage d'une partie des données)
- Ne déclarer que les événements indésirables graves ou inattendus. Questionnaire simplifié en ligne. Retour des CRPV.
- Simplifier les démarches
- formation locale
- le problème de tout médecin généraliste à l'heure actuelle est le manque de temps et il est vrai que je ne déclare pas les EI indésirables principalement pour ce motif.

- Référent qui viendrait se présenter et laisser sa carte avec mail pour qu'il puisse lui-même faire les démarches après les informations que le médecin lui aurait fournies.
- déclaration plus systématique.
- 1 référent à qui on pose les question et transmet les éventuelles déclarations
- Numéro direct pour faciliter les démarches
- Facilité d'accès : mail , tel, référent connu de tous sur le territoire. L'idée d'une équipe référente qui centralise les données du terrain et les fait remonter .
- Plus de sensibilisation
- création d'un lien direct par exemple sur le site ameli pro, permettant d'adresser un mail rapidement sans avoir à faire de recherche.
- Information des médecins de son existence
- aide des praticiens à la déclaration
- Faciliter les déclarations, celles via l'ansm demandent quand même bcp de clics. Avoir un retour sur la déclaration ne serait ce que "déclaré x fois depuis x temps"
- en sensibilisant le corps médical sur la iatrogénie et l'importance de prescrire le moins possible
- En ayant un centre de pharmacovigilances plus à l'écoute

AUTEUR : Nom : Boutin

Prénom : Charlotte

Date de soutenance : 17 janvier 2024

Titre de la thèse : Place des Communautés Professionnelles Territoriales de Santé dans la déclaration des effets indésirables en soins primaires : exemple des diarrhées sous IPP.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Proton pump inhibitor ; Colitis ; Adverse event ; Pharmacovigilance

Introduction : Le taux de déclaration d'effets indésirables (EI) en médecine générale est estimé à 2 %. Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) sont un nouvel échelon dans l'offre de soins, et pourraient contribuer à améliorer ce taux de déclaration. Notre objectif était de décrire les pratiques de médecins généralistes sur les déclarations de pharmacovigilance, à partir de l'exemple concret des diarrhées sous inhibiteurs de pompes à protons (IPP), effet potentiellement sévère et concernant une classe médicamenteuse fréquemment prescrite.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude quantitative, descriptive et observationnelle chez les médecins généralistes français. Un questionnaire a été diffusé via les réseaux sociaux et contacts personnels du 8 au 29 novembre 2023.

Résultats : Sur les 84 questionnaires reçus, 68 ont été inclus et analysés. La population de notre échantillon était jeune (62 % de moins de 40 ans) et plutôt féminine (56 %). Parmi les 68 répondants, 8 médecins (11,8 %) ont rapporté 15 cas de diarrhées sous IPP ; un seul a effectué la déclaration en pharmacovigilance. Devant un effet indésirable possible fréquent et bénin, 59 des répondants (85 %) signalaient ne déclarer à personne ; devant un effet rare ou grave, 47 (65 %) signalaient déclarer au centre régional de pharmacovigilance. Pour améliorer la déclaration d'EI, 55 médecins (90,7 %) estimaient qu'un "réfèrent pharmacovigilance" à une échelle de CPTS ou locale serait pertinent.

Conclusion : Par rapport au nombre de diarrhées attendues sous IPP, il semble exister une sous-reconnaissance de l'effet indésirable, associé à une sous-déclaration en pharmacovigilance. Améliorer ces deux aspects pourrait passer par un nouvel intermédiaire local se chargeant de l'aspect administratif d'une déclaration.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie Gautier

Assesseurs : Monsieur le Docteur Maurice Ponchant

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michaël Rochoy