



HAL
open science

Le médecin généraliste peut-il promouvoir les déclarations d'effets indésirables médicamenteux par les patients ? Évaluation d'une procédure de déclaration en Gironde

Audrey Pouchet

► To cite this version:

Audrey Pouchet. Le médecin généraliste peut-il promouvoir les déclarations d'effets indésirables médicamenteux par les patients ? Évaluation d'une procédure de déclaration en Gironde. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01499396

HAL Id: dumas-01499396

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01499396>

Submitted on 31 Mar 2017

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N°24

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 16 février 2017

Par **Audrey POUCHET**
Née le 26 novembre 1985 à Bordeaux

**LE MEDECIN GENERALISTE PEUT-IL PROMOUVOIR LES DECLARATIONS
D'EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX PAR LES PATIENTS ?**

Evaluation d'une procédure de déclaration en Gironde.

Directeur de thèse

Madame le Docteur Françoise HARAMBURU

Jury

Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE, président du jury

Monsieur le Professeur Bernard GAY, rapporteur

Monsieur le Professeur Philippe CASTERA, juge

Madame le Docteur Shérazade KINOUBI, juge

Madame le Docteur Ghada MIREMONT-SALAME, juge

Remerciements

Madame le Docteur Françoise HARAMBURU

Praticien Hospitalier, centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Sans votre expertise, ce travail n'aurait pas été possible. Vous m'avez fait confiance et avez fait preuve d'optimisme aux moments où j'en ai eu besoin. Les échanges que nous avons pu avoir allaient bien souvent au-delà de la thèse et ont toujours été enrichissants. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE, président du jury

Professeur Universitaire-Praticien Hospitalier, responsable du centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bernard GAY, rapporteur

Médecin généraliste, Professeur émérite de médecine générale à l'Université de Bordeaux.

Vous avez accepté d'être rapporteur de cette thèse et avez permis que ce travail soit rendu à temps. Je vous en remercie sincèrement. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Philippe CASTERA, juge

Médecin généraliste, Professeur universitaire de médecine générale à l'Université de Bordeaux.

Vous avez spontanément accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Madame le Docteur Ghada MIREMONT-SALAME, juge

Praticien Hospitalier, centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Je vous remercie sincèrement pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et pour avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Madame le Docteur Shérazade KINOUBI, juge

Médecin généraliste, assistante associée de médecine générale à l'Université de Bordeaux.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Aux médecins ayant participé à ma formation et à ceux ayant accepté de participer à cette étude.

A ma famille

A mes parents,

Parce que vous m'avez fait confiance ! Pour votre soutien et les valeurs que vous avez su me transmettre.

A Mamie Odette,

Je fais partie de la dernière génération d'étudiants en médecine que tu as aidée. Tu n'es plus là pour me voir et pourtant c'est un peu grâce à toi.

Lucette et René, les inséparables,

Merci pour votre affection et votre confiance.

A la fratrie (**Hugo, Julie, Noémie, Mathilde**) et aux cousines (**Quitterie, Chloé, Lisa**) pour votre soutien, pour les bons moments passés et à venir.

A Paul,

Merci pour ton aide et ta patience.

A mes amis

Avec une pensée particulière pour **Elsa,**

Je ne garde en souvenir que les bons moments passés ensemble. Sans toi je n'aurais pas passé le cap de la P1, je t'en suis sincèrement reconnaissante.

Table des matières

Remerciements	2
Index des figures	6
Index des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction	8
Contexte	9
I. Organisation de la pharmacovigilance	9
A. Les patients et les professionnels de santé.....	9
B. Echelon régional : les centres régionaux de pharmacovigilance	10
C. Niveau national : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.....	11
D. Echelon européen : l'Agence européenne du médicament	12
E. Coopération Internationale	12
F. La pharmacovigilance de l'industrie pharmaceutique	12
II. Freins à la notification.....	13
A. Estimation de la sous-notification des effets indésirables	13
B. Causes de la sous-notification	14
C. Facteurs incitant à la déclaration	15
III. Comment augmenter les notifications spontanées	15
A. Médecins Généralistes	15
1. Notification renforcée	15
2. Rémunération	15
3. Bulletin d'informations et disponibilité du formulaire de déclaration.....	16
4. Retour d'information	16
5. Formation	16
B. Patients.....	17
1. Historique des déclarations patients.....	17
2. Différences entre déclarations patients et déclarations médecins.....	17
3. Volonté des patients de participer	18
Justification de l'étude	20
Hypothèse de recherche	21
Objectifs	21
Objectif principal.....	21
Objectifs secondaires.....	21

Méthodes	22
Schéma d'étude	22
Sélection de la population d'étude	22
Description de la procédure de déclaration étudiée.....	23
Recueil des données	24
Analyse des données	24
Résultats	26
Description des médecins participants	26
Faisabilité de cette procédure de déclaration : participation des patients	28
Description des déclarations d'effets indésirables	29
Discussion	33
Principaux résultats	33
Forces de l'étude	37
Limites de l'étude	38
Perspectives	40
Conclusion.....	41
Bibliographie.....	42
Annexes	48
Formulaire de déclaration patient.....	48
Formulaire de déclaration médecin	50
Courrier présentant l'étude adressé aux médecins avant le recrutement téléphonique.....	52
Courrier adressé aux médecins participants	54
SERMENT D'HIPPOCRATE	55

Index des figures

Figure I. Diagramme de flux de la participation des patients	28
--	----

Index des tableaux

Tableau I. Caractéristiques des médecins recrutés	27
Tableau II. Données disponibles dans les déclarations reçues	29
Tableau III. Médicaments impliqués dans les cas déclarés	30
Tableau IV. Classification des EI en fonction des organes (SOC)	31
Tableau V. Fréquence des EI mentionnés dans le RCP des médicaments incriminés.....	31
Tableau VI. Comparaison des 3 classes d'EI les plus fréquents, en pourcentage, dans les études menées en médecine générale	36
Tableau VII. Comparaison des classes de médicaments (ATC niveau 1) les plus souvent en cause, en pourcentage, dans les études menées en médecine générale.	36

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Classification ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

CDOM : conseil départemental de l'ordre des médecins

CHU : centre hospitalier universitaire

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

EI : effet indésirable

EMA : *European Medicines Agency*

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MEP : médecin à exercice particulier

MG : médecin généraliste

OMS : organisation mondiale de la santé

RCP : résumé des caractéristiques du produit

ROSP : rémunération sur objectifs de santé publique

SOC : *system organ class*

UE : union européenne

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Lorsqu'un médicament arrive sur le marché, après avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), il a fait l'objet d'essais cliniques destinés avant tout à évaluer l'efficacité du médicament et permettant éventuellement d'identifier certains effets indésirables. Cependant ces essais étant réalisés sur un nombre limité de patients, seuls les effets indésirables fréquents ont pu être identifiés. Les effets indésirables rares ou apparaissant de façon retardée après le début du traitement ne sont pas connus.

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance de la sécurité des médicaments tout au long de leur vie. La notification spontanée est un pilier de cette surveillance après la mise sur le marché d'un médicament. Une des faiblesses de ce système est l'important taux de sous-notification, avec un taux estimé entre 95 et 99 % en médecine générale (1).

Après un rappel sur l'organisation de la pharmacovigilance, nous étudierons la problématique de la sous-notification. Nous explorerons les facteurs influençant la notification et les moyens visant à l'améliorer pour les médecins. Nous nous intéresserons au système de déclaration par les patients, encore récent et méconnu en France.

Notre étude portera sur l'évaluation d'une procédure de déclaration dans laquelle le médecin généraliste incite le patient à déclarer un effet indésirable médicamenteux en lui remettant un formulaire de déclaration.

Contexte

I. Organisation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est organisée en France sur plusieurs niveaux. Il existe un niveau national représenté par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM), un niveau régional représenté par les centres régionaux de pharmacovigilance et un niveau local comprenant les établissements de santé, les professionnels de santé et les patients (2,3).

Le système national s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments.

A. Les patients et les professionnels de santé

Un des piliers de la pharmacovigilance est la notification spontanée des effets indésirables (EI). Les médecins, dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer les EI dont ils ont connaissance. Ces déclarations ne concernent pas seulement les EI graves ou non connus mais l'ensemble des EI, même non graves (3).

Depuis 2011 les patients ont aussi la possibilité de déclarer les EI auprès du centre de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Il existe deux formulaires de déclaration : un pour les professionnels de santé et un pour les patients. Ces deux formulaires sont proches. Ils sont accessibles sur le site internet de l'ANSM, celui du ministère des affaires sociales et de la santé et sur de nombreux sites des centres de pharmacovigilance. Ils peuvent être directement remplis et transmis *via* Internet ou imprimés puis envoyés par courrier au centre de pharmacovigilance (4).

Pour qu'une déclaration soit valide, certaines informations sont indispensables :

- un déclarant identifié ;
- un patient identifiable ;
- un EI ;
- un médicament suspect.

D'autres informations sont demandées afin de pouvoir évaluer la responsabilité du médicament concernant :

- le patient : sexe, âge, poids, taille, antécédents, maladies en cours ;

- le médicament : posologie, voie d'administration, date de début et fin de traitement, indication ;
- l'effet indésirable : date d'apparition, évolution.

La déclaration peut être accompagnée de copies d'examens ou de comptes rendus médicaux permettant de mieux évaluer la situation. C'est un dossier évolutif dans le temps. Le notificateur pourra être recontacté afin de compléter les renseignements nécessaires et d'avoir des informations sur l'évolution de l'effet (3). En pratique, il est rare que le centre de pharmacovigilance ait besoin de recontacter le notificateur.

B. Echelon régional : les centres régionaux de pharmacovigilance

Il existe 31 centres de pharmacovigilance répartis sur le territoire français. Ils sont implantés dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) au sein des services de pharmacologie.

Le recueil, l'analyse et la validation des notifications spontanées.

Une des missions des centres de pharmacovigilance est le recueil, l'analyse et la validation des notifications spontanées. L'analyse de la déclaration d'EI se fait grâce à une méthode standardisée permettant d'estimer l'imputabilité du médicament. Cette méthode française se fonde sur des critères chronologiques, sémiologique et bibliographiques (5).

Après analyse, la notification devient une observation de pharmacovigilance enregistrée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (3). Cette base de données comprend les cas déclarés depuis 1985.

Missions de formation et d'information

Ils participent à la formation médicale initiale, au développement professionnel continu et publient des articles (3). Certains centres de pharmacovigilance diffusent aussi dans leurs régions des bulletins d'informations. En contact direct avec les professionnels de santé et les patients, ils assurent aussi une mission d'information indépendante sur les médicaments, leur usage et leurs effets indésirables. Ils peuvent donner des conseils thérapeutiques pour les prescriptions chez les patients à risque ou des conseils sur les interactions médicamenteuses, (3). Les questions posées aux centres de pharmacovigilance par les professionnels de santé sont souvent complexes ; généralement ces derniers ont déjà cherché la réponse à leurs questions avant de contacter le centre. C'est souvent lorsqu'ils n'ont pas trouvé de réponse

qu'ils se tournent vers le centre de pharmacovigilance. Cette activité d'information est complémentaire de celle du recueil des déclarations d'EI, les demandes de renseignements pouvant donner lieu ultérieurement à une déclaration d'EI (6).

Rôle d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance

Les centres de pharmacovigilance ont aussi un rôle d'expertise que ce soit au sein de l'ANSM ou auprès de partenaires institutionnels tels que les Agences Régionales de Santé (ARS) ou les hôpitaux (3).

Le centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Intégré au CHU de Bordeaux, à l'hôpital Pellegrin, il a été créé en 1974 et a en charge l'ex-région Aquitaine ainsi que les départements d'Outre-Mer (Guadeloupe, Guyane, Martinique, Mayotte, Réunion).

Son équipe comporte en 2016, 3 médecins (1,6 équivalent temps plein) et 3 pharmaciens (1,7 équivalent temps plein), 2 secrétaires (1,5 équivalents temps plein), des internes en santé publique et pharmacie, des étudiants hospitaliers en 5^{ème} année de pharmacie.

En 2015, le centre de pharmacovigilance a traité et analysé 1633 notifications d'EI.

L'équipe de Bordeaux est joignable par courrier, mail, site web ou téléphone. La déclaration d'un EI peut se faire directement par téléphone.

C. Niveau national : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'ANSM a été créée en 2012, faisant suite à l'Agence de Sécurité Sanitaire des produits de santé. Il s'agit d'un établissement public placé sous la tutelle du Ministère des affaires sociales et de la santé. Cette agence est financée uniquement par l'Etat. Une de ses missions est la coordination du système national de pharmacovigilance. Elle centralise les informations émanant des centres de pharmacovigilance, des autres vigilances sanitaires, de partenaires institutionnels, des titulaires d'AMM, de la Commission Européenne, de l'agence européenne du médicament, des agences des autres états membres de l'Union Européenne et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2,3).

L'ANSM prend des décisions de police sanitaire pour le compte de l'état français. Ainsi c'est elle qui délivre les AMM mais décide aussi de leur retrait ou suspension, délivre les

autorisations temporaires d'utilisation, les recommandations temporaires d'utilisation, les autorisations d'essais cliniques, les retraits de produits ou de lots, *etc.*(2,3).

En 2015, 47 089 effets indésirables ont été déclarés à l'ANSM par les centres de pharmacovigilances, dont 2338 (5%) en provenance des patients ; 30 412 déclarations concernaient des EI graves ; 29 469 cas d'EI graves ont été également déclarés par les laboratoires pharmaceutiques (7).

D. Echelon européen : l'Agence européenne du médicament

L'agence européenne du médicament (*European Medicines Agency, EMA*) a été créée en 1995 et est implantée à Londres. C'est une agence de l'Union Européenne (8). Elle centralise les données de pharmacovigilance des 28 états membres de l'Union Européenne et de 3 pays de l'Association européenne de libre échange (Islande, Liechtenstein, Norvège) dans la base de données Eudravigilance. Cette base de données a pour but d'améliorer la communication et faciliter la collaboration entre les différents partenaires (9,10).

E. Coopération Internationale

L'ANSM et l'EMA travaillent en collaboration au niveau international avec l'OMS. Le programme de l'OMS pour la pharmacovigilance a été créé en 1968 après le drame du thalidomide. Son siège est à Uppsala, en Suède. Il rassemble dans sa base de données, Vigibase, les observations liées aux effets indésirables médicamenteux de 125 pays. Les agences des pays participants et leurs réseaux ont accès à une grande partie des données ; VigiAccess permet un accès grand public à des données agrégées sur les effets indésirables des médicaments. (11,12)

La France contribue à hauteur de 4 % des cas d'EI enregistrés dans Vigibase. Le principal contributeur est représenté par les Etats Unis avec 49 % des cas enregistrés (7).

F. La pharmacovigilance de l'industrie pharmaceutique

Depuis 1995, les entreprises du médicament ont l'obligation d'avoir en leur sein un service de pharmacovigilance. Ce service, sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien formé à la pharmacovigilance, recueille toutes les observations relatives à une suspicion d'EI concernant

leurs médicaments et transmet ces données aux autorités sanitaires dans la plupart des pays (l'ANSM en France) et européenne (EMA). (2,3)

II. Freins à la notification

A. Estimation de la sous-notification des effets indésirables

L'incidence des EI en médecine générale est variable selon les études. Une étude réalisée en Aquitaine avec la participation de 81 médecins généralistes notait une incidence de 1,99 EI par jour et par médecin (13). Un article portant sur l'expérience d'un seul médecin pendant un an estimait le taux d'incidence à 1 effet indésirable pour 100 actes(14). Les effets indésirables graves sont plus rares. Leur incidence est estimée entre 2,6 et 3,8 EI graves par an et par médecin (15) soit 0,01 EI grave par jour et par médecin généraliste. Une étude avec une définition moins restrictive de l'EI grave notait une incidence plus fréquente de l'ordre de 0,1 EI grave par jour et par praticien (13).

La sous-notification des EI est une des faiblesses de ce système de pharmacovigilance. Une revue de la littérature portant sur la sous-notification des EI est parue en 2006. Elle est fondée sur 37 études européennes et montrait, pour les 9 études s'intéressant à la médecine générale, un taux de sous-notification compris entre 36 % et plus de 99 %, avec une médiane à 94 %. Parmi les études sélectionnées, 3 études françaises permettaient d'estimer un taux de sous-notification en médecine générale compris entre 95 % et plus de 99 %. (1)

Le rapport d'activité 2015 de l'ANSM détaille l'origine des déclarations reçues par les centres de pharmacovigilance. Les médecins généralistes ne sont à l'origine que de 8 % des déclarations contre 65 % pour les autres spécialistes (7). Si l'on considère la théorie de l'écologie des soins médicaux développées par le carré de White (16), cela témoigne de l'importance de la sous-notification de la part des médecins généralistes.

Au niveau régional, en 2015, le centre de pharmacovigilance de Bordeaux a reçu 111 déclarations d'EI en provenance des médecins généralistes sur un total de 1633 déclarations, soit seulement 6,8 %.

B. Causes de la sous-notification

En 2009, une revue de la littérature incluant 45 études portait sur les causes de la sous-notification (17). Les causes étaient classées selon la liste établie par le Pr William Inman en 1976. Elle rassemble les attitudes des professionnels de santé amenant à un échec de déclaration. Cette liste est connue sous le nom des « 7 péchés capitaux » :

1. l'assurance excessive (croyance que seuls des médicaments sûrs sont sur le marché)
2. la peur d'un litige ou d'une enquête sur les prescriptions du médecin et de leurs coûts
3. la culpabilité d'avoir prescrit un médicament qui a porté tort au patient
4. l'ambition de compiler les cas pour une publication
5. l'ignorance des obligations de déclaration
6. le manque d'assurance (peur de paraître ridicule en déclarant simplement une suspicion d'effet indésirable)
7. l'indifférence du médecin quant à son rôle de clinicien pouvant faire avancer les connaissances médicales

Cette liste a été complétée par :

- la passivité, soit un amalgame de procrastination, de manque d'intérêt ou de temps pour trouver un formulaire de déclaration ou autres excuses
- l'absence d'incitations financières
- l'incertitude quant à l'imputabilité. "Il est presque impossible de déterminer si oui ou non un médicament est responsable d'un effet indésirable en particulier"

Dans cette revue de la littérature, les causes les plus fréquemment retrouvées étaient l'ignorance (95 %), la passivité (77 %), le manque d'assurance (72 %), l'indifférence (67 %), l'incertitude (67 %) et l'assurance excessive (47 %) (17).

Une étude anglaise (18) s'est intéressée aux liens entre caractéristiques des médecins et notification des EI. Elle notait que le sexe (masculin), l'âge (supérieur à 55 ans), l'exercice seul (plutôt qu'en groupe) influençait négativement la déclaration d'EI. Un important volume de prescriptions et une prescription importante de nouveaux médicaments étaient aussi associés à moins de notifications. Les auteurs émettaient l'hypothèse que les médecins prescrivant plus de médicaments et notamment de nouveaux médicaments, pourraient avoir

davantage confiance en la sécurité des médicaments. Cela correspond à l'assurance excessive décrite par Inman.

C. Facteurs incitant à la déclaration

Les EI graves ou non connus sont plus facilement notifiés que les EI connus et/ou non graves (1,19). Un EI a d'autant plus de chance d'être notifié que le médicament suspecté est récent (20) (19). Ainsi c'est lors de la première année de commercialisation d'un médicament que les notifications d'EI sont les plus fréquentes, autant pour les EI en général que pour les EI non connus. Une information concernant un effet indésirable lié à un médicament entraîne une augmentation importante du nombre de notifications (21).

III. Comment augmenter les notifications spontanées

A. Médecins Généralistes

1. Notification renforcée

Depuis 2013, les médicaments sous surveillance renforcée sont signalés par un triangle noir sur la notice patient et le résumé des caractéristiques du produit (RCP). La liste des médicaments sous surveillance renforcée est actualisée tous les mois par le comité de pharmacovigilance de l'EMA, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) (22). Les patients et les professionnels de santé de l'Union européenne sont incités à déclarer tout EI survenant avec ces médicaments depuis 2012.

2. Rémunération

Bien que l'absence de rémunération n'apparaisse pas comme un des principaux freins à la notification, l'idée d'une compensation financière a déjà été émise (23,24). Offrir une contrepartie aux médecins déclarant semble permettre une augmentation des déclarations (25,26). L'Assurance Maladie se félicite des résultats obtenus avec la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) (27). Même si ces objectifs sont critiquables, la ROSP parvient à modifier certaines habitudes des médecins. Inclure dans la ROSP un objectif

minimal de déclarations d'EI à réaliser par le médecin permettrait de sensibiliser l'ensemble des médecins, y compris ceux n'ayant jamais fait de déclarations.

3. Bulletin d'informations et disponibilité du formulaire de déclaration

Certaines études (28,29) notaient que l'envoi régulier de bulletins d'informations avait permis d'augmenter le nombre de déclarations. D'autres ne notaient pas d'augmentation (30,31). L'envoi régulier de bulletins d'informations n'apparaît donc pas toujours comme un moyen efficace pour augmenter le taux de notifications. Cependant il s'agit d'une mesure peu coûteuse qui peut facilement être mise en place. L'ANSM et les centres de pharmacovigilance rédigent régulièrement des bulletins d'informations. Il est possible de s'inscrire à une liste de diffusion sur le site de l'ANSM (32). Mais peu de médecins connaissent cette possibilité et seuls les professionnels déjà sensibilisés et intéressés sont inscrits sur cette liste.

Une étude a été réalisée sur l'influence de l'inclusion d'un formulaire de déclaration dans les blocs d'ordonnances. Le fait que le formulaire soit directement accessible au médecin permettait une augmentation des notifications (28). Le formulaire de déclaration est facilement accessible sur le site de l'ANSM. Mais les médecins ne savent pas tous où le trouver. Ce formulaire pourrait être disponible sur l'espace professionnel d'ameli.fr, largement utilisé par les médecins ou être intégré à leur logiciel médical.

4. Retour d'information

Le retour d'information par le centre de pharmacovigilance après une déclaration est attendu de la part des médecins. Une lettre personnalisée contenant des informations sur le médicament impliqué est plus appréciée qu'une lettre-type et pourrait permettre une meilleure implication des médecins (33,34).

5. Formation

Le manque de connaissances est souvent évoqué comme cause de sous-notification. La formation du médecin peut influencer son implication dans le processus de déclaration. Les médecins notifiant les EI sont mieux formés sur l'importance et la manière de déclarer. Ils

portent généralement plus d'intérêt à la pharmacologie (35). De nombreuses études se sont intéressées à l'effet d'une formation des professionnels de santé sur leur pratique ultérieure de notification (36–40). Elles notaient une amélioration de la qualité des déclarations et une augmentation du nombre des notifications après la formation. Cependant cette augmentation semblait temporaire. Un rappel annuel de cette formation serait souhaitable.

B. Patients

1. Historique des déclarations patients

Le système de déclaration par les patients existe dans certains pays depuis les années 1960 (Australie en 1964, Nouvelle Zélande et Canada en 1965, États-Unis en 1969, Suède en 1978). D'autres pays ont mis en place ce système au début des années 2000 (Danemark en 2003, Pays Bas en 2003, Royaume Unis en 2005) ou plus tard (Norvège en 2010, France en 2011). Tous les pays de l'UE l'ont mis en place, avant juillet 2012, en raison d'une directive européenne de 2010. (41–43)

Cette possibilité fait suite à plusieurs expérimentations en France. En 2002-2003 une étude a été réalisée sur la déclaration des EI des antirétroviraux par des patients porteurs du VIH (44). En 2006-2007 une expérimentation de notification d'effets indésirables *via* des associations de patients a été réalisée (45). En 2009-2010 les patients ont eu la possibilité de déclarer directement les EI susceptibles d'être liés à la vaccination contre la grippe A(H1N1). Les déclarations par les patients ont représenté 21 % de l'ensemble des notifications concernant la campagne de vaccination (46).

En France, les patients ont la possibilité de déclarer eux-mêmes un EI auprès du centre de pharmacovigilance dont ils dépendent par courrier, mail, internet ou téléphone. Le formulaire de déclaration pour les patients est semblable à celui proposé aux professionnels de santé. (4) En 2015, le centre de pharmacovigilance de Bordeaux a recueilli 68 déclarations en provenance des patients, soit 4,2 % des cas de l'année.

2. Différences entre déclarations patients et déclarations médecins

De nombreuses études comparatives entre déclarations par patients et déclarations par professionnels de santé ont été réalisées. Les déclarations faites par les patients diffèrent de

celles faites par les professionnels de santé, tant par le type d'EI que par les classes médicamenteuses responsables (47–50). Elles permettent d'identifier de nouveaux EI, y compris des EI graves et/ou non connus (48,51–53).

Certaines études ont montré que les déclarations faites par les patients concernaient plus souvent des EI de type neurologique ou les troubles de la reproduction. Les médicaments incriminés étaient plus souvent ceux agissant sur le système nerveux. Ils décrivaient des EI non rapportés par les professionnels de santé (54,55). Les classes d'âges des patients concernés peuvent aussi différer entre déclarations par les patients et par les professionnels de santé (55).

L'analyse des déclarations patients peut prendre plus de temps, le vocabulaire employé n'étant pas le même que celui employé par un professionnel de santé. Cependant, leurs déclarations permettent une meilleure compréhension des symptômes et de leurs conséquences car elles n'ont pas subi le filtre du professionnel de santé. Elles sont plus riches de détails donc plus proches de la réalité. Les patients décrivent plus souvent l'impact des EI sur leur qualité de vie (42,51,56).

Le nombre d'EI semble plus important dans les déclarations-patients que dans celles faites par les médecins (50,51,57). Cela peut être dû au fait que les patients peuvent interpréter les symptômes d'une maladie comme un EI (50). Le filtre exercé par le médecin peut aussi en être la cause : les médecins ne signalent probablement que l'EI principal ou leur semblant important ou un diagnostic précis, alors que le patient en détaillant sa déclaration évoque plus de symptômes.

Le nombre de médicaments suspects est aussi plus important dans les déclarations faites par les patients. Les patients n'ont pas les mêmes connaissances que les professionnels de santé pour évaluer l'imputabilité d'un médicament (50).

3. Volonté des patients de participer

Depuis que le système de déclaration des EI est ouvert aux patients, on note une augmentation du nombre de déclarations patients au cours des années. Ainsi au Danemark, les déclarations patients représentaient 7 % du total des déclarations en 2003, plus de 20 % en 2011, 34 % en 2014 (57,58). Le même constat est fait aux Pays Bas et en Suède (53).

Les pays dans lesquels la participation des patients est la plus importante sont les États Unis, (48 % des déclarations proviennent des patients) et la Belgique (46 %) (41).

En France en 2012, 1446 déclarations patients ont été enregistrées. En 2015, on note une

augmentation avec 2338 déclarations patients enregistrées. La proportion de déclarations patients reste cependant stable, autour de 5 %, largement plus faible que dans d'autres pays (7). Le système de déclaration par les patients est encore récent et peu connu. Dans une étude française réalisée en 2013 auprès de 400 patients, 92 % des patients ignoraient le système d'auto-déclaration des EI. Ils étaient 55 % à se dire prêts à déclarer un EI s'ils avaient à le faire (59).

Les motivations des patients ayant déclaré des EI sont variées mais sont majoritairement dans un but altruiste (60,61). En déclarant les EI, ils souhaitent contribuer à faire avancer les connaissances, la recherche sur les médicaments et prévenir les EI pour les autres patients. Comme pour les professionnels de santé, la gravité de l'EI, le fait qu'il ne soit pas connu ou que le médicament suspecté soit récent sont des motivations pour faire une déclaration. Ils ont envie de partager leurs expériences. Ils considèrent que c'est de leur responsabilité de signaler les EI. Ils pensent pouvoir faire une déclaration plus détaillée que celle que ferait leur médecin, dans laquelle la description des symptômes serait plus proche de la réalité.

Ils peuvent être inquiets par rapport à leur situation. S'ils ont le sentiment de ne pas avoir été entendu par leur médecin ou que leur problème n'a pas été pris au sérieux, cela les incite à faire eux-mêmes la déclaration (60–62). Le manque de communication avec le médecin prescripteur ou la perte de confiance après un EI peut influencer le patient et le motiver à déclarer l'EI (56).

Les patients, comme les professionnels de santé, souhaitent un retour d'information après leur déclaration (60,63). La majorité des patients ayant fait une déclaration d'EI juge le processus de déclaration simple, le recommanderait à son entourage et referait une déclaration si nécessaire (51,60,63).

Il est noté une proportion plus importante de femmes dans les patients déclarant des EI. Elles semblent être plus susceptibles de présenter des EI mais aussi plus disposées à les déclarer (50,57,60,64). Les patients déclarants sont globalement d'un niveau socio-professionnel élevé, probablement parce qu'ils sont mieux informés de la possibilité de déclarer les EI (60,63,65).

Justification de l'étude

Les patients peuvent être une bonne source d'informations sur les EI. Ils sont capables de faire une déclaration contenant les informations nécessaires à la notification des EI. Cependant la déclaration directement par le patient au centre de pharmacovigilance peut être plus complexe à analyser. La validation médicale de l'effet indésirable n'a pas été faite cliniquement. Le patient peut interpréter un symptôme d'une pathologie comme un effet indésirable médicamenteux.

De plus l'assurance que le patient consulte un médecin pour prendre en charge l'EI et modifier le traitement n'est pas évidente.

Il est possible d'impliquer le patient par le biais de professionnels de santé (66,67). Le médecin généraliste est un interlocuteur privilégié pour les patients. Le constat d'EI est une situation fréquente en médecine générale. Le médecin généraliste peut donc être un acteur central dans la promotion de la pharmacovigilance. Au contact régulier des patients, il peut facilement les informer sur le système de déclaration des EI.

L'objet de cette thèse est de tester une procédure de déclaration dans laquelle le médecin remet au patient ayant présenté un EI le formulaire de déclaration. Le patient remplit le formulaire en dehors de la consultation puis le retourne à son médecin.

Cette procédure permet :

- d'avoir l'assurance que l'effet indésirable a été pris en charge, comparativement à une déclaration faite directement par le patient auprès du centre de pharmacovigilance,
- d'apporter une caution scientifique à la déclaration remplie par le patient, bien que la certitude de la responsabilité du médicament dans l'EI ne soit pas nécessaire pour faire une déclaration, le fait que le formulaire soit remis par le médecin apporte une validation médicale à la déclaration,
- d'éviter un des principaux freins à la notification des EI par les médecins : le manque de temps (informer les patients sur leur droit à déclarer et leur remettre un formulaire de déclaration est une procédure brève).

Est-il possible de mettre en place une procédure de déclaration par le patient grâce à un formulaire remis par le médecin ?

Hypothèse de recherche

Il est possible de mettre en place une procédure de déclaration des EI par le patient grâce à un formulaire de déclaration remis par le médecin généraliste.

Cette procédure de déclaration pourrait permettre d'augmenter le nombre de notifications d'EI en médecine générale.

Objectifs

Objectif principal

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la faisabilité de cette procédure de déclaration des EI. La faisabilité de cette procédure a été évaluée par le taux de participation des patients.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre étude étaient de :

- évaluer l'adhésion des médecins à cette procédure de déclaration des EI par le taux de participation lors du recrutement,
- évaluer la capacité des patients à remplir le formulaire de déclaration d'EI : les informations données par le patient devaient permettre d'évaluer l'EI,
- décrire les EI rapportés dans les déclarations.

Méthodes

Schéma d'étude

Nous avons mis en place une étude de faisabilité d'une procédure de déclaration d'EI par le patient grâce à un formulaire remis par le médecin.

Sélection de la population d'étude

La population d'étude était :

- les médecins généralistes installés en libéral en Gironde,
- les patients répondant aux critères d'inclusion et consultant leur médecin traitant pendant la période d'inclusion.

Les médecins généralistes

Les médecins généralistes ont été recrutés après tirage au sort sur une liste du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (CDOM) de Gironde.

Les critères d'inclusion étaient :

- être installé en libéral
- exercer la médecine générale

Les critères de non-inclusion étaient :

- exercer exclusivement comme médecin à exercice particulier (par exemple : acupuncteur, ostéopathe, psychothérapeute, nutritionniste, angiologue, etc.)
- être médecin de SOS médecins

Les médecins tirés au sort ont d'abord reçu un courrier expliquant le contexte et les objectifs de l'étude. Ils ont ensuite été contactés par téléphone par l'investigatrice pour recueillir leur accord de participation. Cet appel permettait de vérifier les critères d'inclusion et répondre aux éventuelles questions des médecins participants.

La période de recrutement des médecins a eu lieu du 30/05/2016 au 27/06/2016. Les envois de lettre se sont fait par vagues successives entre le 30/05/2016 et le 14/06/2016. Les appels aux médecins se sont arrêtés le 27/06/2016 après que chaque médecin ait été joint ou qu'un maximum de 8 appels téléphoniques ait été tenté pour les joindre. Il fallait en moyenne 5

appels par médecin.

Après accord de participation, nous avons adressé le matériel nécessaire aux médecins, qui comprenait :

- une lettre les remerciant pour leur participation et leur rappelant le schéma de l'étude ;
- 5 formulaires CERFA de déclaration d'EI destinés aux patients ;
- une feuille sur laquelle ils devaient indiquer le nombre de formulaires qu'ils avaient distribués ;
- une enveloppe T retour à l'adresse du centre de pharmacovigilance de Bordeaux.

L'envoi de ce nécessaire se faisait pour chaque médecin le jour où, joints par téléphone, ils acceptaient de participer. La période d'envoi a eu lieu du 04/06/2016 au 27/06/2016.

Les patients

Les patients participants à l'étude ont ensuite été recrutés par les médecins participants. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients présentant ou ayant présenté au cours du mois précédant un EI médicalement significatif ou un EI non grave non connu. Etait défini par EI médicalement significatif, un EI nécessitant un arrêt ou une modification du traitement. Il était précisé que dans le cas d'enfant ou d'une personne âgée, l'entourage pouvait remplir le formulaire de déclaration d'EI.

Il était rappelé au médecin qu'il n'était pas dans l'obligation de confirmer l'imputabilité d'un médicament pour inclure un patient.

La période d'inclusion initialement prévue était de 4 semaines pour chaque médecin. Elle pouvait débuter quand le médecin le souhaitait (en fonction des congés d'été notamment) mais devait se terminer fin août. Devant un faible nombre de retours, une relance a été faite le 19/09/2016 par mail ou téléphone. La période d'étude a été prolongée jusqu'au 03/10/2016. Le recrutement des patients s'est déroulé entre le 04/06/2016 et le 03/10/2016.

Description de la procédure de déclaration étudiée

Pendant l'étude, le médecin devait proposer aux patients répondant aux critères d'inclusions de remplir un formulaire de déclaration d'EI. Les patients devaient le remplir en dehors de la consultation et le retourner ensuite à leur médecin.

Il était demandé aux médecins de s'identifier sur le formulaire de déclaration d'EI mais de ne pas compléter les informations manquantes.

Les formulaires remplis étaient ensuite envoyés au centre de pharmacovigilance de Bordeaux par le médecin dans l'enveloppe T retour prévue à cet effet.

Les enveloppes étaient identifiées afin qu'elles soient repérées comme faisant partie de l'étude à leur arrivée au centre de pharmacovigilance de Bordeaux. La liste des médecins participants a aussi été transmise au centre de pharmacovigilance de Bordeaux.

Recueil des données

La participation des médecins lors du recrutement

Lors du recrutement téléphonique, il était systématiquement demandé aux médecins ne souhaitant pas participer de préciser le motif de refus. Les motifs de refus de participation étaient notés de manière manuscrite ainsi que toute remarque positive ou négative émise par les médecins lors de l'échange téléphonique.

La participation des patients

Chaque médecin avait 5 formulaires de déclaration d'EI à remettre aux patients. Ils pouvaient en distribuer moins. Il était demandé aux médecins participants de noter le nombre de formulaires distribués lors du renvoi au centre de pharmacovigilance des formulaires remplis. Cela devait permettre d'évaluer l'adhésion des patients à cette procédure de déclaration.

La capacité des patients à remplir un formulaire de déclaration d'EI

Le formulaire de déclaration d'EI utilisé dans l'étude est le formulaire CERFA de déclaration d'EI destiné aux patients et disponible sur internet. Le format papier a été choisi pour permettre un retour de la déclaration *via* le médecin.

Les données nécessaires à la notification d'un EI devaient être présentes pour que la déclaration soit jugée valide.

Analyse des données

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal, permettant d'évaluer la faisabilité de cette procédure de déclaration, était le taux de participations des patients.

Critères de jugement secondaires

- L'adhésion des médecins lors du recrutement a été évaluée par le taux de participation des médecins lors du recrutement téléphonique et l'analyse des motifs de refus de participation.

- La capacité des patients à remplir le formulaire de déclaration d'EI a été évaluée par la présence dans la déclaration des quatre informations indispensables à la notification d'un EI :
 - un déclarant identifiable
 - un patient identifié
 - un médicament suspecté
 - un effet indésirable médicamenteux

Description des EI déclarés

Elle a été réalisée selon :

- le type d'EI en fonction du SOC (*System Organ Class*) de la terminologie MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)
- les médicaments incriminés en fonction de leur classe Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)
- leur fréquence et leur caractère connu ou non en fonction des données du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque médicament
- leur gravité

Un effet indésirable était considéré comme grave selon la définition européenne : EI entraînant le décès ou mettant le pronostic vital en jeu ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale ou médicalement significatif. Un EI médicalement significatif est un EI considéré comme grave par un médecin, ayant des conséquences cliniques importantes mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité.

Résultats

Description des médecins participants

La liste du CDOM de Gironde comprenait 1753 médecins généralistes installés en Gironde le 27/05/2016. Après tirage au sort, une lettre expliquant l'étude a été envoyée à 90 médecins. Quarante-cinq médecins ne répondaient pas aux critères d'inclusion. Sur 45 médecins répondant aux critères d'inclusion joints par téléphone, 39 médecins ont accepté de participer à l'étude, soit une participation de 87 %.

Deux médecins de l'entourage de l'investigatrice ont proposé de participer, soit 41 médecins recrutés.

Les motifs de non inclusion au moment du recrutement téléphonique étaient :

- 21 médecins à exercice particulier
- 17 médecins injoignables-barrage secrétaire
- 7 médecins absents (arrêt maladie, congés maternité, vacances).

Six médecins ont refusé de participer. Les motifs de refus de participation étaient :

- manque de temps pour 3 médecins
- ne constate pas d'EI dans sa pratique pour un médecin
- ne veut pas ennuyer ses patients avec une étude pour un médecin
- patientèle majoritairement analphabète pour un médecin.

Les principales remarques faites par les médecins lors du recrutement téléphonique :

- les EI sont effectivement fréquents en médecine générale (plusieurs médecins avaient noté des EI entre la réception du courrier pré-recrutement et l'appel téléphonique) ;
- le manque de temps est effectivement une des raisons de non déclaration par les médecins généralistes ;
- l'oubli du devoir de déclaration est aussi une cause fréquente de non déclaration ;
- certains médecins pensent que l'imputabilité du médicament doit être certaine pour faire une déclaration ;
- des médecins ont évoqué le sentiment de « mettre le doigt dans l'engrenage » lorsqu'ils avaient fait une déclaration et la crainte d'être rappelé à de multiples reprises

pour compléter la déclaration ;

- des médecins doutaient de la capacité des patients à remplir un dossier de déclaration jugé complexe (ces médecins ne connaissaient pas le formulaire CERFA de déclaration par le patient) ;
- des médecins ignoraient que les EI connus même non graves doivent être déclarés ;
- la procédure de déclaration proposée dans l'étude est une bonne idée (avis partagé par les médecins recrutés mais aussi par certains médecins à exercice particulier joints par téléphone).

Les caractéristiques des médecins recrutés sont présentées dans le Tableau I.

Sexe	Hommes 66% (N=27)	Femmes 34% (N=14)
Zone d'exercice	Urbain 85% (N=35)	Rural 15% (N=6)
Secrétariat	Présentiel ou téléphonique 80% (N=33)	Absence de secrétariat 20% (N=8)
Mode d'exercice	En association 34 (N=83%)	Seul 17% (N=7)

Tableau I. Caractéristiques des médecins recrutés

La participation effective

Sur les 41 médecins recrutés, 18 médecins (44 %) ont inclus au moins un patient. Quatorze médecins ont renvoyé au moins un formulaire rempli par le patient.

Pour 3 médecins il n'y a pas eu de retour de la part des patients. Pour un médecin le formulaire n'a pas été retourné au centre de pharmacovigilance. Il nous avait dit qu'il renverrait le seul formulaire distribué et rempli bien qu'il le jugeait « peu exploitable ».

Le renoncement secondaire

Sur les 41 médecins recrutés, 23 médecins (56 %) n'ont pas inclus de patient.

Cinq médecins n'ont pas constaté d'EI pendant la période d'étude. Cinq médecins ont abandonné par manque de temps ou oubli. Un médecin a expliqué ne pas avoir distribué de formulaire car sa patientèle était essentiellement constituée de patients étrangers peu aptes à remplir ce formulaire. Douze médecins n'ont pas donné d'explication à leur abandon.

Faisabilité de cette procédure de déclaration : participation des patients

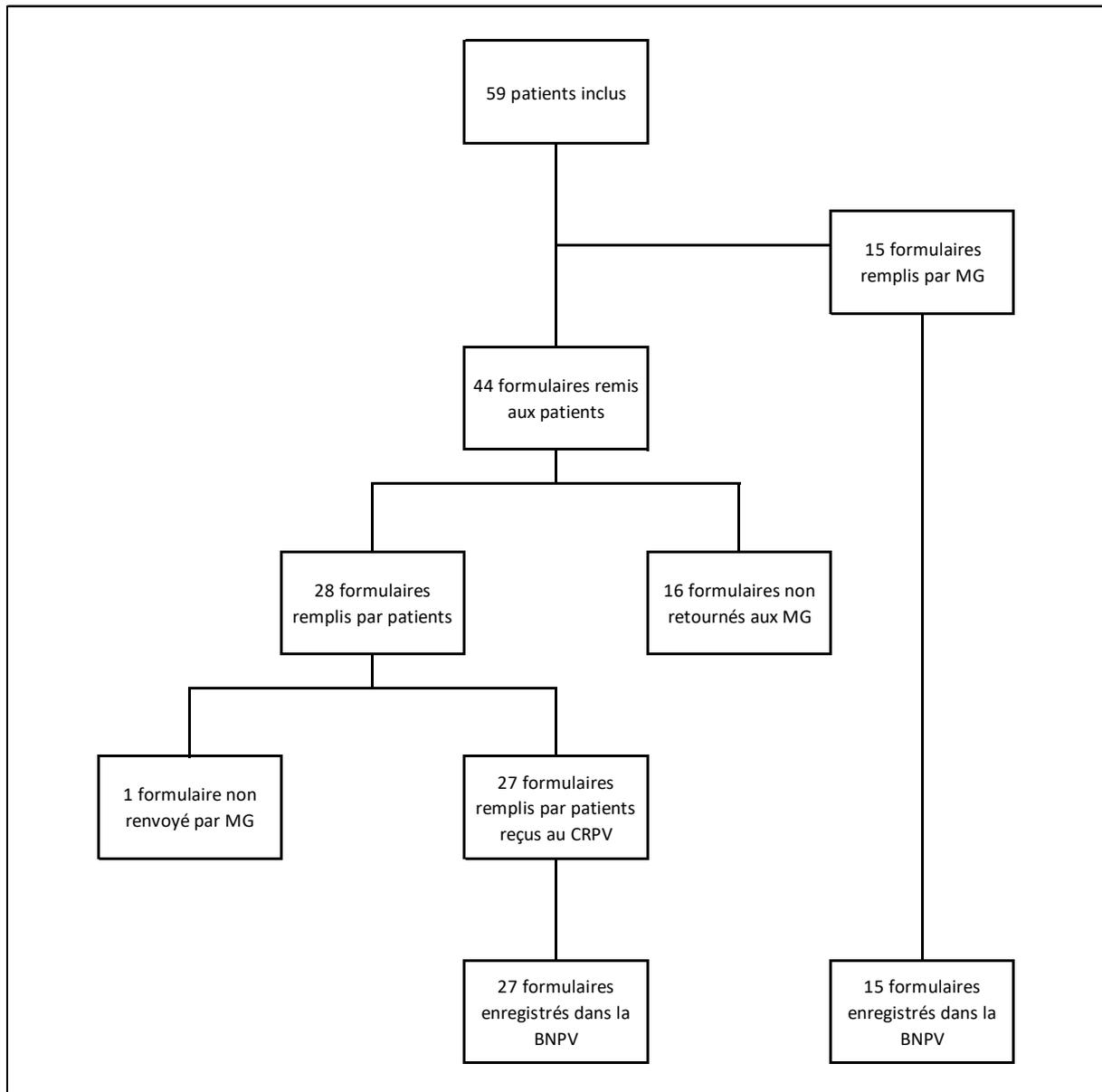


Figure 1. Diagramme de flux de la participation des patients

Le nombre total de patients inclus était de 59. Pour 15 patients inclus, les formulaires ont été remplis par le médecin. Sur 44 formulaires distribués aux patients, 28 ont été remplis, soit une participation de 63,6 % (Figure 1). Vingt-sept formulaires remplis par les patients ont été reçus au centre de pharmacovigilance. Un formulaire rempli par un patient n'a pas été renvoyé par le médecin.

Description des déclarations d'effets indésirables

Dans le cadre de l'étude, 42 déclarations sont parvenues au centre de pharmacovigilance entre juillet et octobre 2016. Vingt-sept déclarations ont été faites par les patients et 15 déclarations par les médecins.

Validité des déclarations

L'ensemble des déclarations reçues au centre de pharmacovigilance contenait les 4 éléments nécessaires à la notification d'un EI.

Elles ont toutes été enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance.

La présence des autres informations nécessaires à l'analyse de la déclaration est résumée dans le Tableau II.

Types d'informations présentes	Patients N=27	Médecins N=15	N=42
Sexe	27 (100%)	15 (100%)	42 (100 %)
Âge	27 (100%)	15 (100%)	42 (100 %)
Dates de prise du traitement et d'apparition de l'EI	22 (81,5%)	14 (93,3%)	36 (85,7 %)
Poids	24 (88,9%)	12 (80%)	36 (85,7 %)
Taille	23 (85,2%)	12 (80%)	35 (83,3 %)
Antécédents	12 (44,4%)	14 (93,3%)	26 (62 %)
Indication du traitement	23 (85,2%)	15 (100%)	38 (90,5 %)
Évolution	27 (100%)	15 (100%)	42 (100 %)

Tableau II. Données disponibles dans les déclarations reçues

Pour une déclaration faite par un patient, le médecin a précisé avoir ajouté les dates de début et de fin de traitement à la demande du patient.

Caractéristiques des patients.

Deux déclarations concernaient des enfants et ont été remplies par un parent. L'âge moyen des patients était de 53 ans (extrêmes 12 ans - 85 ans) pour les déclarations faites par les patients et de 54 ans (extrêmes 22 ans - 74 ans) pour les déclarations faites par les médecins.

Sur l'ensemble des déclarations, 33 déclarations concernaient des femmes (78,6 %) et 9 des hommes. Parmi les 27 déclarations faites par les patients, 21 concernaient des femmes (77,8 %).

Classes médicamenteuses représentées

Une déclaration portait sur deux médicaments responsables d'EI distincts. Il y avait donc 43 médicaments incriminés pour 42 déclarations (Tableau III).

Classe ATC	N=43
Système cardio-vasculaire	11 (25,6 %)
Système nerveux	9 (20,9 %)
Anti-infectieux	7 (16,3 %)
Voies digestives et métabolisme	5 (11,6 %)
Muscle et squelette	4 (9,3 %)
Système génito-urinaire	2 (4,6 %)
Antinéoplasiques et Immunomodulateurs	2 (4,6 %)
Dermatologie	1 (2,3 %)
Système respiratoire	1 (2,3 %)
Divers (produit de contraste)	1 (2,3 %)

Tableau III. Médicaments impliqués dans les cas déclarés

Types d'effets indésirables

Les 42 déclarations rapportaient un total de 72 EI. Leur classement par SOC est présenté dans le Tableau IV.

Type d'EI par classe d'organe	N=72
Affections gastro-intestinales	19 (26,4 %)
Affections du système nerveux	10 (13,9 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9 (12,5 %)
Affections musculo-squelettiques	8 (11,1 %)
Affections cardiaques	4 (5,6 %)
Troubles généraux et anomalie au site d'injection	4 (5,6 %)
Affections psychiatriques	4 (5,6 %)
Affections du métabolisme et de la nutrition	3 (4,2 %)
Affections vasculaires	2 (2,8 %)
Affections respiratoires	2 (2,8 %)
Affections des organes de la reproduction	2 (2,8 %)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (1,4 %)
Affection oculaire	1 (1,4 %)
Affection du système immunitaire	1 (1,4 %)
Affection de l'oreille et du labyrinthe	1 (1,4 %)
Infection et infestation	1 (1,4 %)

Tableau IV. Classification des EI en fonction des organes (SOC)

EI et leur fréquence selon le RCP des médicaments

La majorité des EI (77,8 %) étaient mentionnés dans le RCP (Tableau V) ; pour 3 EI, la fréquence n'était pas précisée ; 16 EI (22,2 %) ne figuraient pas dans le RCP.

Fréquence des EI	N=72
EI très fréquents $\geq 1/10$	11 (15,3 %)
EI fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$	22 (30,5 %)
EI peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$	11 (15,3 %)
EI rares $< 1/1000$	5 (6,9 %)
EI de fréquence indéterminée	4 (5,6 %)
Fréquence non précisée dans RCP	3 (4,2 %)
Total	56 (77.8%)

Tableau V. Fréquence des EI mentionnés dans le RCP des médicaments incriminés

Gravité de l'EI

La majorité des déclarations concernaient des EI non graves. Seize déclarations (38 %) concernaient des EI graves.

Les EI graves étaient :

- un syndrome confusionnel (hospitalisation),
- un œdème de Quincke (hospitalisation),
- 7 cas de réaction allergique considérés comme graves,
- 2 cas de malaise sans perte de connaissance,
- un épisode de tachycardie,
- une phlébite,
- des troubles visuels persistants,
- une sinusite médicamenteuse traitée chirurgicalement,
- un épisode de dystonie cervicale.

Description de l'effet indésirable médicamenteux

Dix déclarations (23,8 %) ne comprenaient pas de description de l'EI au verso du formulaire dans le cadre prévu à cet effet. Dans ces déclarations, la description de l'EI était réalisée en bas de page verso, malgré le manque de place.

Discussion

Principaux résultats

Participation des patients

Dans notre étude, le taux de participation des patients a été évalué à 63,6 %. Ce taux est satisfaisant et témoigne de la volonté des patients de s'impliquer dans la déclaration des EI. Dans l'étude de Leone (67), réalisée selon un protocole un peu similaire dans des pharmacies italiennes, le taux de participation des patients était de 66 %.

Notre étude a permis le recueil de 27 déclarations d'EI faites par des patients entre juillet et octobre 2016. Sur l'année 2015, le centre de pharmacovigilance de Bordeaux avait recueilli, parmi l'ensemble des déclarations patients, 26 faites par des patients de Gironde et seulement 9 sur la période de juillet à octobre 2015. Cette procédure de déclaration pourrait permettre une augmentation du nombre de déclarations en provenance des patients.

Certains médecins ont distribué des formulaires aux patients mais n'ont eu aucun retour alors que d'autres médecins ont eu 100 % de retour de leurs patients. Vu le faible nombre total de formulaires distribués cela peut être dû au hasard. Cependant on peut se demander si la conviction du médecin et les explications données aux patients n'ont pas influencé la participation des patients.

Validité des déclarations

L'ensemble des déclarations faites par les patients répondait aux critères de validité. Après évaluation de l'imputabilité du médicament grâce à la méthode française, elles ont toutes été enregistrées dans la BNPV. Dans l'étude de Parretta (66), les critères nécessaires pour un enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance italienne étaient : la description de l'EI, le nom du médicament suspecté, les initiales du patient, son âge, son sexe, la date de survenue de l'EI, la période de prise du traitement et l'identité du déclarant. Après analyse, 54,3 % des déclarations reçues avaient pu être enregistrées dans la base de pharmacovigilance. Les informations manquantes pour l'enregistrement de la déclaration étaient principalement la date de survenue de l'EI (75 %), la période de prise du traitement (72 %) et l'identité du déclarant (30 %). Dans l'étude de Leone (67), avec les mêmes critères de validité, 77,6 % des déclarations reçues ont pu être enregistrées dans la base de pharmacovigilance.

Si nous appliquons les mêmes critères de validité, 85,7 % (36/42) des déclarations reçues contenaient les informations nécessaires. Pour les 6 autres déclarations, les périodes de prise de traitement et/ou la date d'apparition de l'EI n'étaient pas précisées en jour/mois/années mais le score d'imputabilité chronologique a pu être évalué grâce à la description de l'EI. Une déclaration avait été faite par un médecin et 5 par des patients, soit 81,5 % (22/27) de déclarations-patients valides.

Participation des médecins

L'adhésion des médecins lors du recrutement était de 87 %, ce qui est satisfaisant. Cependant, sur 41 médecins recrutés, seulement 18 médecins ont recruté au moins un patient. Cinq médecins ont dit ne pas avoir inclus de patients car ils n'avaient pas constaté d'EI pendant la période d'étude. Il est peu probable qu'ils n'aient constaté aucun EI mais les EI rencontrés en médecine générale sont fréquemment connus et non graves. Ces médecins ont probablement jugé inutile de faire une déclaration pour ces EI ou ont oublié l'étude au moment de la constatation de l'EI.

Quinze déclarations (35,7 %) ont été remplies par les médecins. La consigne avait été donnée aux médecins de remettre les formulaires aux patients afin que ceux-ci les remplissent en dehors de la consultation. Certains médecins ont dû juger plus simple et plus rapide de remplir le formulaire eux-mêmes. Lors du recrutement téléphonique, certains médecins ont évoqué des déclarations d'EI probablement réalisées auprès de laboratoires pharmaceutiques. Ils se plaignaient de dossiers complexes à remplir suivis de multiples relances téléphoniques ayant entraîné une aversion à la déclaration des EI. Le formulaire de déclaration de l'ANSM étant suffisamment simple pour être rempli par les patients, ces déclarations jugées chronophages et complexes n'ont pas été réalisées auprès du centre de pharmacovigilance. Des études ont mis en évidence qu'un des freins à la déclaration par les professionnels de santé est l'impression subjective que la procédure de déclaration est fastidieuse, complexe, demande trop de temps (19,68). Le fait d'utiliser ce formulaire dans l'étude devait permettre de sensibiliser les médecins participants à sa simplicité.

Les effets indésirables

Dans notre étude, 77,8 % des déclarations faites par les patients concernaient des femmes. Une proportion de femmes plus importante dans les déclarations d'EI a déjà été mise en évidence dans d'autres études. Elle peut s'expliquer par une plus grande susceptibilité des femmes aux EI mais aussi par une prédisposition plus importante à déclarer les EI

(50,57,60,64). Certaines études notaient une proportion de femmes comprises entre 62 et 72,5 % ce qui n'est pas en contradiction avec nos résultats mais est inférieur (50,66,67). Cela peut s'expliquer par la taille limitée de notre échantillon.

La majorité des déclarations faites par les patients concernait des EI connus et non graves. Bien que tous les EI, graves ou non, connus ou non, doivent être déclarés depuis 2011, l'apport des déclarations est bien sûr plus important pour les déclarations des EI non connus et/ou graves. L'incidence des EI non connus et/ou graves ne nous aurait pas permis d'évaluer l'adhésion des patients à cette procédure de déclaration, c'est pourquoi même les patients ayant présenté des EI non graves devaient être inclus dans l'étude.

Dans notre étude, on notait 38 % d'EI graves et 22,2 % d'EI non mentionnés dans le RCP. En médecine générale, Moride *et al* (13) notait 5 % d'EI graves et 28 % d'EI non connus. Bulcourt (69) notait seulement 1,2 % d'EI graves et 6 % d'EI non connus. Grange (14) notait 7,4 % d'EI graves et seulement 3,1 % d'EI non connus. La proportion plus importante d'EI graves dans notre étude peut s'expliquer par plusieurs raisons. Contrairement aux autres études qui consistaient en un recueil systématique de tous les EI, nous avons demandé aux médecins participants de proposer le formulaire aux patients ayant présenté un EI non grave et non connu ou médicalement significatif. Nous avons défini comme médicalement significatif tout EI nécessitant un arrêt ou une modification du traitement. Les médecins ont probablement choisi les EI les plus pertinents et n'ont pas distribué de formulaire de manière systématique. De plus, la définition d'EI grave peut être subjective. En effet, elle inclut les « EI considérés comme graves par un médecin, ayant des conséquences cliniques importantes ». Ainsi certains EI que nous avons classés dans EI graves auraient peut-être été jugés non graves par d'autres médecins.

Les types d'EI, selon la SOC (*System Organ Class*), les plus fréquents dans des études en médecine générale sont présentés dans le Tableau VI. Dans notre étude, les 3 classes d'EI les plus représentées étaient les effets gastro-intestinaux, neurologiques et dermatologiques. Ceci est cohérent avec d'autres études réalisées en médecine générale (13,70,71). Pour Grange et Bulcourt (14,69), les EI dermatologiques ne faisaient pas partie des 3 classes d'EI les plus fréquents. Ceci s'explique par une classification des réactions allergiques cutanées dans l'atteinte du système immunitaire. Dans les autres études, dont la nôtre, les réactions allergiques cutanées étaient classées dans la SOC affections de la peau, selon la classification internationale MedDRA.

	Notre étude <i>n=72</i>	Moride 1997 (13) <i>n=419</i>	Chouilly 2009 (70) <i>n=2313</i>	Grange 2012 (14) <i>n=163</i>	Bulcourt 2014 (69) <i>n=242</i>	Ferry 2015 (71) <i>n=93</i>
Affections gastro-intestinales	26,4	34	26,9	28,7	37,1	26,3
Affections du système nerveux	13,9	15	14,6	33,1	23,3	22,1
Affections de la peau	12,5	10	14,2			30,5
Affections du système immunitaire				11,2	10,4	

Tableau VI. Comparaison des 3 classes d'EI les plus fréquentes, en pourcentage, dans les études menées en médecine générale

Médicaments incriminés

Les médicaments les plus souvent impliqués dans des études en médecine générale sont présentés dans le Tableau VII.

	Notre étude	Moride 1997 (13)	Chouilly 2009 (70)	Grange 2012 (14)	Bulcourt 2014 (69)	Ferry 2015 (71)
Système cardiovasculaire	25,6	27	28,2	14,1	15,6	21,9
Système nerveux	20,9	17,9	23,3		26,1	23,9
Anti infectieux	16,3		12,3	14,1	17	23,9
Muscle et squelette					15,6	
Rhumatologie				33,1		

Tableau VII. Comparaison des classes de médicaments (ATC niveau 1) les plus souvent en cause, en pourcentage, dans les études menées en médecine générale.

Dans notre étude, les 3 classes médicamenteuses les plus fréquemment en cause étaient celles agissant sur le système cardio-vasculaire, le système nerveux et les anti-infectieux. Pour Moride (13), seules les deux classes les plus représentées étaient citées dans l'article. Pour Bulcourt et Ferry (69,71), les médicaments incriminés étaient détaillés, nous les avons regroupés avec la classification ATC. Pour Grange (14), la classe la plus représentée est Rhumatologie. Cette classe pharmaco-thérapeutique regroupe à la fois des médicaments de la classe ATC muscle et squelette (par exemple AINS) et des médicaments de la classe ATC système nerveux (antalgiques). Cela explique la divergence de ses résultats.

Formulaire de déclaration d'EI

Dans notre étude nous avons utilisé le formulaire de déclaration d'EI de l'ANSM afin de le faire connaître aux médecins et patients participants. Ce formulaire est relativement simple à remplir mais l'analyse des déclarations reçues entraîne quelques constatations. Pour 10 déclarations (23,8 %), la description de l'EI était faite en bas de page recto malgré le manque de place. Cela laisse à penser que les patients n'ont pas vu qu'ils bénéficiaient de l'ensemble de la page verso pour décrire l'EI. La description de l'EI en page recto pourrait être plus pertinente.

Pour 16 déclarations (38,1 %), les antécédents n'étaient pas précisés, probablement parce que les patients concernés n'avaient pas d'antécédent particulier. Mais cela aurait dû être précisé, seules 6 déclarations mentionnaient clairement l'absence d'antécédents. Modifier cette rubrique sous forme de question (Avez-vous des antécédents médicaux ? Si oui lesquels ?) pourrait inciter le patient à mieux remplir cette rubrique.

Une patiente s'inquiétait de savoir si sa déclaration allait être traitée car elle n'avait pas pu remplir la case numéro de lot et les périodes de prise du traitement et d'apparition de l'EI étaient approximatives. En ce qui concerne le numéro de lot, cette information est particulièrement importante pour les vaccins, mais n'est pas indispensable pour la plupart des médicaments. Les périodes de prise de traitement et d'apparition de l'EI sont nécessaires pour évaluer l'imputabilité du médicament sur des critères chronologiques. Si les dates précises (jour/mois/années) ne sont pas précisées mais que la description de l'EI précise la chronologie des faits, cela peut suffire pour évaluer le score d'imputabilité chronologique.

Les informations indispensables sont indiquées en bas de page verso : nom du médicament suspecté, nature de l'EI, sexe, âge, code postal du patient.

Forces de l'étude

La procédure de déclaration testée

A notre connaissance, il n'existe pas d'autre étude ayant testé cette procédure de déclaration. Certaines études ont évalué l'impact de différentes mesures pour améliorer la notification mais aucune ne s'est intéressée au rôle que pouvait avoir le médecin généraliste dans la promotion de la pharmacovigilance auprès des patients. Les seules études comparables à la nôtre se sont réalisées grâce au recrutement dans des pharmacies (66,67). De nombreuses

études ont été publiées sur les freins à la notification par les médecins. Le manque de temps en est un des principaux. Cette procédure a donc été pensée pour ne pas être chronophage. Les formulaires ont été imprimés et envoyés aux médecins pour faciliter la déclaration. Les médecins devaient simplement remettre les formulaires aux patients et ceux-ci devaient les remplir en dehors de la consultation.

Mode de recrutement des médecins et schéma de l'étude

Le recrutement des médecins a été réalisé au hasard à partir d'une liste du CDOM de Gironde, envoi d'une lettre puis appel téléphonique. Comparativement à un recrutement à grande échelle par mail, cela a évité de recruter seulement des médecins intéressés par le sujet et donc déjà impliqués en pharmacovigilance.

Le contact direct par téléphone lors du recrutement a été globalement apprécié par les médecins. L'envoi d'une lettre explicative précédant l'appel permettait aux médecins de connaître le thème de l'étude et ainsi de répondre à leurs questions au moment du recrutement. Lors du recrutement téléphonique, certains médecins disaient ne pas avoir lu la lettre. Ils expliquaient être trop souvent sollicités pour participer à des travaux de thèse et ne plus prêter attention à ces lettres de recrutement. Ces médecins ont, malgré cela, majoritairement accepté de participer. Les études portant sur le recrutement des médecins pour des recherches en soins primaires ont déjà mis en évidence l'inattention des médecins au recrutement par courrier (72,73). Cela témoigne de l'intérêt du recrutement téléphonique malgré l'aspect chronophage de cette méthode de recrutement.

Le fait que notre étude, identifiée comme travail de thèse, portait sur une situation fréquente en soins primaires, avait des critères d'inclusion simples et ne demandait pas trop de temps aux médecins participants a permis une bonne adhésion des médecins lors du recrutement (73–75).

Limites de l'étude

Un échantillon de médecins participants limité

La méthode de recrutement (envoi d'une lettre puis appel téléphonique) a été particulièrement chronophage comparativement à un recrutement à grande échelle par mail ou courrier. Cela n'a permis de recruter que 39 médecins, auxquels se sont ajoutés deux médecins connus de l'investigatrice.

Le recrutement à partir du listing du CDOM des médecins généralistes de Gironde n'a pas permis d'éliminer avant tirage au sort les médecins à exercice particulier (MEP). Sur les 90 médecins tirés au sort, il y en avait 21 (23,3 %), ce qui correspond aux 26,2 % de MEP en Aquitaine (76). Cela a entraîné une perte de temps non négligeable lors du recrutement.

Nous avons eu une bonne adhésion des médecins lors du recrutement ; cependant sur 41 médecins recrutés ayant accepté de participer, seuls 18 médecins ont inclus au moins un patient.

La période d'étude

Le recrutement des médecins s'est déroulé peu avant les congés d'été. Cette période avait été choisie pour éviter les pics d'activités hivernaux ou la surcharge de travail à la rentrée scolaire. La période d'été est cependant à éviter pour permettre une meilleure adhésion des médecins participants (73).

Certains médecins ont réduit la période d'inclusion, préférant renvoyer les formulaires avant de partir en congés. D'autres ont probablement oublié l'étude à leur retour de congés.

Un médecin nous a indiqué lors du recrutement que la période estivale était pour lui une période de "faible activité", essentiellement consacrée à des renouvellements de traitements de fond. Selon lui, c'était donc une période durant laquelle les EI étaient moins fréquents.

Des biais dans le recrutement des patients et l'évaluation de leur participation

Les médecins n'avaient pas pour consigne de recruter les 5 premiers patients vus en consultation et ayant présenté un EI. Cela a pu entraîner un biais dans l'évaluation de la validité des déclarations et l'évaluation de la participation des patients. Ils ont pu sélectionner les patients les plus aptes et les plus motivés pour participer à cette étude. Il est possible que certains patients aient refusé le formulaire lorsqu'il leur était proposé. Il n'a pas été demandé aux médecins participants de noter ces éventuels refus. Leone (67) notait 30 % de patients ayant présenté un EI refusant le formulaire de déclaration.

Un biais est possible dans l'évaluation du nombre de formulaires distribués. Elle a été faite sur les déclarations des médecins participants. Certains médecins ont pu déclarer en avoir distribué sans retour de la part des patients pour justifier leur absence de participation, sous-estimant ainsi le taux de participation des patients. Certains médecins n'ont pas répondu lors de la relance, il a été considéré qu'ils n'avaient pas distribué de formulaire. Il est possible qu'ils en aient distribué mais que n'ayant pas eu de retour de la part des patients, ils n'aient pas donné suite. Cela surestimerait le taux de participation des patients.

Perspectives

Notre étude porte sur un nombre limité de médecins et sur une période relativement courte. Un projet est en cours pour généraliser cette procédure à tous les départements relevant du centre de pharmacovigilance de Bordeaux de manière pérenne.

Une cause importante de non déclaration est l'oubli de la part du médecin. Il est donc possible que l'efficacité de cette procédure s'estompe avec le temps. Il pourrait être proposé aux médecins d'afficher dans leur salle d'attente une information aux patients concernant la déclaration des EI afin que ces derniers demandent le formulaire s'ils sont concernés.

La participation des patients est probablement influencée par les explications données par le médecin au moment où il leur remet le formulaire. Une notice explicative pourrait être associée au formulaire afin de favoriser l'implication des patients et leur faciliter la déclaration. Cette notice expliquerait l'intérêt de déclarer les EI et la manière dont les données sont traitées en insistant sur l'anonymisation. Elle reprendrait les informations déjà présentes sur le formulaire mais peu lisibles. Ces informations retirées du formulaire pourraient ainsi être plus détaillées et compréhensibles par les patients. Le formulaire de déclaration serait plus aéré, la description de l'EI pourrait se faire sur le recto. Un travail sur les formulaires de déclaration destinés aux patients est en cours à l'ANSM et les premières constatations faites à partir de notre étude ont été transmises.

Conclusion

Cette étude montre qu'il est possible de mettre en place une procédure de déclaration par le patient grâce à un formulaire remis par le médecin. Le taux de participation des patients est satisfaisant et témoigne de leur volonté de s'impliquer. La simplicité de la procédure permet une bonne adhésion de la part des médecins.

Le fait que le formulaire de déclaration soit remis au patient par le médecin permet d'apporter une caution médicale à la déclaration faite par le patient et facilite ainsi son analyse par le centre de pharmacovigilance. L'ensemble des déclarations reçues contenaient les informations nécessaires à leur enregistrement dans la BNPV.

Dans notre étude, il est noté une proportion plus importante d'EI graves que lors de recueils systématiques d'EI en médecine générale. Le médecin peut donc exercer un filtre dans les déclarations d'EI par les patients, ne donner le formulaire qu'en cas d'EI dont la déclaration serait pertinente. Cela évite une surcharge de travail potentielle pour le centre de pharmacovigilance comparativement à d'autres moyens de promotion des déclarations directement par les patients. En effet bien que l'ensemble des EI doive être déclaré, les notifications des EI graves ou non connus sont à privilégier.

Au vu des résultats encourageants de cette étude, le centre de pharmacovigilance de Bordeaux envisage de généraliser cette procédure aux départements dont il a la charge.

Bibliographie

1. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006 ; 29(5):385–96.
2. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. [consulté le 28/11/2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3#](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3#)
3. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance-version finale pour mise en consultation. 2016.
4. Votre déclaration concerne un médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. [consulté le 28/11/2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/(offset)/0)
5. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* 2011 ; 66(6):517–25.
6. Blayac JP, Haramburu F, Lerebours S, Vial T. Information du prescripteur et aide à la prescription: rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. *Presse Med.* 2008;29(2):115.
7. ANSM Rapport d'activité 2015 [En ligne]. ANSM; 2016 [consulté le 01/10/2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e17b94435055d151639fb5894c5ae140.pdf
8. Commission européenne. EUROPA - Agence européenne des médicaments (EMA) [En ligne]. European Union website, the official EU website - European Commission. 2016 [consulté le 06/12/2016]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr
9. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie.* 2016;71(2):135–42.
10. EMA. European Medicines Agency - Post-authorisation - Pharmacovigilance [En ligne]. [consulté le 06/12/2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b01ac05800241de
11. VigiAccess [En ligne]. [consulté le 28/11/2016]. Disponible sur: <http://www.vigiaccess.org/>
12. Uppsala Monitoring Centre - who-umc.org [En ligne]. [consulté le 06/12/2016]. Disponible sur: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98078&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322>
13. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégau B. Under-reporting of adverse drug

- reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(2):177–81.
14. 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;67(3):237–42.
 15. Lacoste-Roussillon C, Pouyane P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(6):458–62.
 16. Giet D. Ecologie des soins médicaux, carré de White, soins primaires et médecine générale. *Rev Med Liege*. 2006;61(5-6):277–84.
 17. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19–31.
 18. Cox AR, Anton C, McDowell SE, Marriott JF, Ferner RE. Correlates of spontaneous reporting of adverse drug reactions within primary care: the paradox of low prescribers who are high reporters. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(5):529–34.
 19. Hasford J, Goettler M, Munter K-H, Müller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(9):945–50.
 20. Haramburu F, Bégaud B, Moride Y. Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(3):299–301.
 21. Pariente A, Grégoire F, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf*. 2007;30(10):891–8.
 22. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments soumis à une surveillance renforcée [En ligne]. [consulté le 18/09/2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0)
 23. Vogel L, Sysak T. Physicians should be paid to report adverse drug reactions, experts say. *Can Med Assoc J*. 2012 15;184(8):E409–10.
 24. Hartley J. Pay doctors to report adverse events [En ligne]. *Australian Doctor*. 2013 [consulté le 28/09/2016]. Disponible sur: <http://www.australiandoctor.com.au/News/Latest-News/Pay-doctors-to-report-adverse-drug-events-RACP>
 25. Feely J, Moriarty S, O'Connor P. Stimulating reporting of adverse drug reactions by using a fee. *BMJ*. 1990;300(6716):22–3.
 26. Bäckström M, Mjörndal T. A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions--a way of dealing with an old problem? *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):381–5.
 27. Assurance Maladie. La rémunération sur objectifs de santé publique: une amélioration

- continue en faveur de la qualité et de la pertinence des soins. Bilan à 3 ans. [En ligne]. 2015 [consulté le 28/09/2016]. Disponible sur:
http://www.apmnews.com/documents/201504241643440.Bilan_ROSP_2014.pdf
28. Castel JM, Figueras A, Pedrós C, Laporte JR, Capellà D. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug Saf.* 2003;26(14):1049–55.
 29. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):237–44.
 30. Johansson ML, Brunlöf G, Edward C, Wallerstedt SM. Effects of e-mails containing ADR information and a current case report on ADR reporting rate and quality of reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(5):511–4.
 31. Johansson ML, Hägg S, Wallerstedt SM. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:14.
 32. Abonnement - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. [consulté le 28/11/2016]. Disponible sur:
<http://ansm.sante.fr/Abonnement2>
 33. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Johansson M-L, Tukukino C, Ny L. Reporting of adverse drug reactions may be influenced by feedback to the reporting doctor. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(5):505–8.
 34. Oosterhuis I, van Hunsel FPAM, van Puijenbroek EP. Expectations for feedback in adverse drug reporting by healthcare professionals in the Netherlands. *Drug Saf.* 2012;35(3):221–32.
 35. Passier A, ten Napel M, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Reporting of adverse drug reactions by general practitioners: a questionnaire-based study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2009;32(10):851–8.
 36. Rosebraugh CJ, Tsong Y, Zhou F, Chen M, Mackey AC, Flowers C, et al. Improving the quality of adverse drug reaction reporting by 4th-year medical students. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(2):97–101.
 37. Tabali M, Jeschke E, Bockelbrink A, Witt CM, Willich SN, Ostermann T, et al. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine. *BMC Public Health.* 2009;9:274.
 38. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A, GREPHEPI group. Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial. *Drug Saf.* 2015;38(2):189–96.
 39. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polónia J, Falcão A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. *Drug Saf.* 2012;35(8):655–65.

40. Molokhia M, Tanna S, Bell D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. *Clin Epidemiol*. 2009;1:75–92.
41. Margraff F, Bertram D. Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries. *Drug Saf*. 2014;37(6):409–19.
42. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):148–56.
43. Matos C, Härmark L, van Hunsel F. Patient Reporting of Adverse Drug Reactions: An International Survey of National Competent Authorities' Views and Needs. *Drug Saf*. 2016;39:1105-1116
44. Deleau N. Expériences des signalements des effets indésirables par les patients [En ligne]. Assises du médicament; 2011 Mar 30 [consulté le 02/12/2016]. Disponible sur: http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/Agence_francaise_de_securite_sanitaire_des_produit_s_de_sante_AFSSAPS___Experiences_des_signalements_des_effets_indesirables_par_les_patients.pdf
45. Nasrallah-Irles D, Castot A, Thomas L, Babai S, Delorme B, Le-Louët H. Signalement d'événements indésirables par les patients : étude pilote réalisée avec la collaboration d'associations de patients. *Thérapie*. 2008;63(5):385–92.
46. Durrieu G, Palmaro A, Pourcel L, Caillet C, Faucher A, Jacquet A, et al. First French experience of ADR reporting by patients after a mass immunization campaign with Influenza A (H1N1) pandemic vaccines: a comparison of reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf*. 2012;35(10):845–54.
47. Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. *Drug Saf*. 2012;35(10):807–18.
48. Hazell L, Hannaford P, Shakir S, Avery AJ. How Do Patients Contribute to Signal Detection?: A Retrospective Analysis of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf*. 2013;36(3):199–206.
49. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf*. 2008;31(6):515–24.
50. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf*. 2010;33(9):775–88.
51. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK “Yellow Card Scheme”: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2011;15(20):1–234, iii – iv.
52. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions reported by consumers for nervous

- system medications in Europe 2007 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:30.
53. Härmark L, van Hunsel F, Grundmark B. ADR Reporting by the General Public: Lessons Learnt from the Dutch and Swedish Systems. *Drug Saf*. 2015;38(4):337–47.
 54. Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32(11):1067–74.
 55. Fjermeros K, Werner MCF, Harg P, Samdal H, Slørdal L, Spigset O. Patient reporting of adverse drug reactions in Norway 2010-13. *Tidsskr Den Nor Lægeforen Tidsskr Prakt Med Ny Række*. 2015;135(6):536–40.
 56. Vilhelmsson A, Svensson T, Meeuwisse A, Carlsten A. Experiences from consumer reports on psychiatric adverse drug reactions with antidepressant medication: a qualitative study of reports to a consumer association. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2012;13:19.
 57. Danish Health and Medicines Authority. Adverse drug reaction reported by consumers in Denmark – compared with reports from healthcare professionals [En ligne]. 2013 [consulté le 17/09/2016]. Disponible sur : <https://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/B71CB7AF2879471ABE9DCF23BF853B18.as>
 58. Ancel.la Santos, Policy Advisor, Health Action International. Direct Patient Reporting in the European Union A Snapshot of Reporting Systems in Seven Member States [En ligne]. [consulté le 17/09/2016]. Disponible sur <http://haieurope.org/wp-content/uploads/2015/09/Direct-Patient-Reporting-in-the-EU.pdf>
 59. Vallée, J, Trombert-Pavio, B. Information des patients sur les effets indésirables des médicaments. *J Pharm Clin* [En ligne]. 2015 [consulté le 30/09/2016];34(1). Disponible sur: http://www.jle.com/download/med-303752-information_des_patients_sur_les_effets_indesirables_des_medicaments--V@5ku38AAQEAADsKPo8AAAAN-a.pdf
 60. van Hunsel F, van der Welle C, Passier A, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(11):1143–50.
 61. Härmark L, Lie-Kwie M, Berm L, de Gier H, van Grootheest K. Patients' motives for participating in active post-marketing surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(1):70–6.
 62. Anderson C, Krska J, Murphy E, Avery A, Yellow Card Study Collaboration. The importance of direct patient reporting of suspected adverse drug reactions: a patient perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):806–22.
 63. McLernon DJ, Bond CM, Lee AJ, Watson MC, Hannaford PC, Fortnum H, et al. Patient views and experiences of making adverse drug reaction reports to the Yellow Card Scheme in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(5):523–31.
 64. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(10):999–1004.

65. Matos C, van Hunsel F, Joaquim J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System?--a Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):883–90.
66. Parretta E, Rafaniello C, Magro L, Coggiola Pittoni A, Sportiello L, Ferrajolo C, et al. Improvement of patient adverse drug reaction reporting through a community pharmacist-based intervention in the Campania region of Italy. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13 Suppl 1:S21–9.
67. Leone R, Moretti U, D’Incau P, Conforti A, Magro L, Lora R, et al. Effect of pharmacist involvement on patient reporting of adverse drug reactions: first Italian study. *Drug Saf.* 2013;36(4):267–76.
68. Gahr M, Eller J, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Subjective Reasons for Non-Reporting of Adverse Drug Reactions in a Sample of Physicians in Outpatient Care. *Pharmacopsychiatry.* 2016; 49(2): 57-61.
69. Bulcourt L. Déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes: pour quoi ? [Thèse d’exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.
70. Chouilly J. Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire compte tenu des contraintes de la pratique?: à partir d’une étude de 2380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français [Thèse d’exercice]. [France]: Université de Poitiers. UFR de médecine et de pharmacie; 2009.
71. Ferry B. Exploitation systématique de la iatrogénie identifiée en Médecine Générale à des fins de Pharmacovigilance [Thèse d’exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2015.
72. Kaner EF, Haighton CA, McAvoy BR. “So much post, so busy with practice--so, no time!”: a telephone survey of general practitioners’ reasons for not participating in postal questionnaire surveys. *Br J Gen Pr.* 1998;48(428):1067–9.
73. Morice, E, Leroyer, E. Existe-t-il des éléments prédictifs de l’implication des médecins généralistes dans les thèses de recherche en médecine générale? *Exercer.* 2012;23(100):31–2.
74. Supper I, Ecochard R, Bois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. How do French GPs consider participating in primary care research: the DRIM study. *Fam Pract.* 2011;28(2):226–32.
75. Brodaty H, Gibson LH, Waine ML, Shell AM, Lilian R, Pond CD. Research in general practice: a survey of incentives and disincentives for research participation. *Ment Health Fam Med.* 2013;10(3):163–73.
76. Rault JF, Le Breton-Lerouvillois G. La démographie médicale en Région Aquitaine: situation en 2015. Conseil National de l’Ordre des Médecins [En ligne]. 2016 [consulté le 27/09/2016]. Disponible sur: http://demographie.medecin.fr/sites/default/files/atlas_demographie/atlas_aquitaine_2015.pdf

Annexes

Formulaire de déclaration patient



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 15031*02

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

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

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet : _____ ans	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement. <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> <input type="checkbox"/> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____
Antécédents du patient		

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Événement indésirable	Evolution
Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : _____ <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	<input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...): NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser: _____

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'exams biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)**

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Formulaire de déclaration médecin



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

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



N° 10011*04

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

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) [][][] Prénom (première lettre) [] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [] kg Taille [] m	Date de Naissance Jour mois année OU Age [] ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s) <small>si saisonnière, indiquer la date des dernières règles</small> <input type="checkbox"/> par la père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
---	--	--	---

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

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

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

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

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

Déclaration d'hémovigilance : oui non

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

Description de l'effet indésirable

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

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

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

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

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

Courrier présentant l'étude adressé aux médecins avant le recrutement
téléphonique

Audrey Pouchet
Médecin généraliste remplaçant

Cher confrère,

Remplaçante en médecine générale, je réalise une thèse sur la déclaration des effets indésirables médicamenteux.

Je suis pour cela à la recherche de médecins acceptant de participer à l'évaluation d'une nouvelle procédure de déclaration et vous avez été tirés au sort pour participer.

Cette procédure simple et rapide ne demande que peu d'investissement aux médecins participants.

La déclaration d'effet indésirable sera réalisée par le patient grâce à un formulaire que vous lui remettrez.

Je vous contacterai prochainement par téléphone pour vous donner plus d'informations.

En espérant pouvoir compter sur votre participation,
Cordialement,

Audrey POUCHET

Comment l'étude se déroule ?

Pendant une période de 4 semaines le médecin inclut les patients présentant ou ayant présenté au cours du mois précédant, un effet indésirable médicalement significatif ou un effet indésirable non grave non connu.

Par effet indésirable médicalement significatif on entend effet indésirable nécessitant un arrêt ou une modification du traitement (exemples : dysthyroïdie sous Cordarone, épistaxis sous anticoagulant, allergie médicamenteuse, tendinopathie sous quinolone).

Chaque patient inclus se voit remettre par son médecin un formulaire de déclaration d'effet indésirable médicamenteux.

Il le remplit seul, en dehors de la consultation, puis le retourne à son médecin.

A la fin de la période d'étude, le médecin renvoie les formulaires remplis au CRPV en indiquant le nombre de formulaires distribués.

Pourquoi une étude sur la déclaration des effets indésirables en médecine générale ?

La notification des effets indésirables des médicaments est un pilier de la pharmacovigilance. Ce système a pour faiblesse un important taux de sous-notification : on estime que 95 à 99% des effets indésirables ne font pas l'objet de déclaration.

Améliorer le taux de notification permettrait d'identifier plus rapidement les risques de certains médicaments.

Depuis 2011 les patients peuvent déclarer un effet indésirable médicamenteux directement auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance. Cependant la notification directement par le patient peut poser un problème de diagnostic et de prise en charge de l'effet indésirable.

Pourquoi choisir cette procédure de déclaration ?

Une des principales causes de sous-notification par les médecins généralistes est le manque de temps. Cette procédure de déclaration facilite votre travail.

Vous n'avez pas à remplir le formulaire puisque c'est le patient qui s'en charge.

Les formulaires de déclaration vous seront remis au début de l'étude, vous n'aurez pas à le chercher sur internet.

Le fait que ce soit vous qui remettiez le formulaire au patient permet d'avoir une validation médicale de l'effet indésirable et l'assurance que le patient a été pris en charge (en comparaison à une déclaration réalisée directement au CRPV par le patient).

Courrier adressé aux médecins participants

Audrey Pouchet
Médecin généraliste remplaçant

Cher confrère,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de participer à cette thèse. L'objectif de cette étude est d'évaluer une nouvelle procédure de déclaration des effets indésirables médicamenteux simplifiant le travail du médecin.

Pour cela 2 critères sont importants :

- l'adhésion des médecins lors du recrutement (encore merci!)
- l'adhésion des patients (nombre de formulaires remplis/nombre de formulaires distribués)

Vous trouverez ci-joint les formulaires de déclaration à remettre à vos patients ainsi que l'enveloppe retour pour me renvoyer les déclarations remplies par vos patients en fin d'étude.

Que devez-vous faire ?

Identifiez vous sur les formulaires en mettant votre tampon à la place prévue à cet effet.

Pendant 4 semaines, vous donnez aux patients présentant ou ayant présenté un effet indésirable médicamenteux le formulaire de déclaration.

Vous lui demandez de le remplir seul en dehors de la consultation puis de vous le retourner.

Vous renvoyez ensuite l'ensemble des formulaires dans l'enveloppe ci-jointe.

N'oubliez pas d'indiquer le **nombre de formulaires distribués**, (afin d'évaluer l'adhésion des patients).

Quels effets indésirables ?

Les effets indésirables **non connus (même bénins)**

Les effets indésirables **connus** médicalement significatifs (effet **nécessitant un arrêt ou une modification du traitement**)

Cas particuliers

Patients **enfants ou personne âgées** : la déclaration peut être remplie par l'entourage.

Patients **polymédiqués** : ils peuvent joindre une copie de leur ordonnance de traitement habituel.

Un **doute sur la responsabilité du médicament** ? Donner quand même un formulaire au patient. Ce n'est pas à vous de prouver l'imputabilité du médicament mais au Centre Régional de Pharmacovigilance d'en évaluer la responsabilité.

Si vous avez des questions ou manquez de formulaires de déclaration, n'hésitez pas à me joindre par mail ou téléphone.

Cordialement,

Audrey Pouchet

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

May the general practitioner promote the adverse drug reactions reporting by patients? Evaluation of a reporting process in Gironde

ABSTRACT

Spontaneous reporting of adverse drug reactions (ADR) is one of the main pillars of pharmacovigilance. In general practice, it is estimated that 95 to 99% of ADR are not reported. Our study is about a reporting process in which the report is made by the patient via a form provided by the practitioner. **Objective** The main objective of our study was to assess this reporting process by the patients' participation rate. **Methods** The general practitioners (GPs) have been selected at random from the list of GPs in Gironde. From June to October 2016, they had to give an ADR report form to the patients who had experienced an adverse drug reaction. The patients had to fill it out after the consultation and give it back to the GP. **Results** Out of the 47 GPs contacted, 41 (87%) agreed to participate. Fifty-nine patients have been included. For 15 patients, the ADR report form was filled out by the GP. From the 44 forms given to the patients, 28 were filled out and given back to the GP, the patients' participation rate was 63.6%. After quality control, all the forms were entered into the french pharmacovigilance database. Main types of suspected drugs were those which act on the cardiovascular system, the nervous system and the anti-infectives. The most frequently reported ADR was gastrointestinal disorders, nervous system disorders and skin disorders. Most of the reports were about non-serious ADR (61.9%). Sixteen ADR were not noted in the summary of product characteristics. **Conclusions** The study shows that this reporting process can be implemented. The simplicity of the process has encouraged great support from GPs. The good patients' participation rate shows their willingness to play an active role in the pharmacovigilance system.