



HAL
open science

Mesure de l'efficacité des stratégies cherchant à augmenter le nombre de déclarations à la pharmacovigilance par les médecins généralistes : une revue systématique de la littérature

Ludivine Gervais

► To cite this version:

Ludivine Gervais. Mesure de l'efficacité des stratégies cherchant à augmenter le nombre de déclarations à la pharmacovigilance par les médecins généralistes : une revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02320017

HAL Id: dumas-02320017

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02320017>

Submitted on 18 Oct 2019

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2019

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

GERVAIS Ludivine

NEE LE 12 MARS 1987 A COURBEVOIE (92)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 SEPTEMBRE 2019

**Mesure de l'efficacité des stratégies cherchant à
augmenter le nombre de déclarations à la
pharmacovigilance par les médecins généralistes, une
revue systématique de la littérature.**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Jean Doucet

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Gérard Dubois

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>urnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CATANHEIRO	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III - MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean Doucet, président du jury

Pour votre pédagogie lors de mes premiers pas en tant qu'interne. Aujourd'hui vous acceptez de présider mon jury de thèse, la boucle est bouclée, merci pour l'honneur que vous me faites.

A Madame le Professeur Elisabeth Mauviard

Pour votre aura positive lors des ED et des congrès. Il est rassurant de voir que l'on peut coupler autant d'activités pédagogiques et professionnelles dans la joie de vivre. C'est un honneur que vous ayez accepté de juger mon travail.

A Madame le Docteur Nathalie Massy

Pour votre accueil à bras ouvert. Votre attachement à la pharmacovigilance lors de notre premier entretien a achevé de me convaincre dans le choix de mon thème. Pour m'avoir consacré de votre temps et pour accepter aujourd'hui de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur Julien Wils

Pour avoir accepté de juger mon travail, de siéger au sein de mon jury de thèse et d'apporter votre regard d'expert en pharmacovigilance.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Gérard Dubois

Pour m'avoir appris une médecine générale rigoureuse et systématique. Pour avoir accepté de m'aider dans ce travail. Pour le temps que vous y avez consacré. Pour votre patience et votre sympathie. Mes passages à Santé-Voyages me manqueront !

Aux Docteurs Amaury Broussier (merciiii !), Jane Potter, Claire Tinguy, Anthinéa Dubrueil, Lionel Drain, Jean Van Eslande et à Monsieur Julien Jacquot pour leur aide au cours de ce travail.

Aux médecins et équipes qui m'ont formé au cours de mes études.

REMERCIEMENTS

A mes parents. J'espère vous rendre heureux et fiers autant que je suis reconnaissante de votre amour et de toute l'énergie que vous me donnez. Merci pour votre soutien sans faille, Mum, Dad, you're the bestest.

A mon frère. Pour l'exemple que tu es. Parce que tu es drôle (eh oui !), parce que tu es généreux, parce que tu es brillant. Pour nos joyeux souvenirs et ceux à venir !

A Aurélie. Pour tout l'amour que tu distilles autour de toi. C'est beau d'en être témoin et encore plus d'avoir la chance d'en recevoir.

A Rafaël et Rachel. Que ce soit gravé ici : Tia Lulu vous aime de ouf.

A Bablou. Pour ton amour, ta générosité, tes conseils et ta droiture. Pour tous nos étés ensemble.

A toi qui partages ma vie. Kik'.

A mes amis et cousins. Merci de ne pas vous lasser de mon humour (ou de ne pas me le montrer !). Vos rires et vos sourires font mon bonheur.

Vous m'avez regardé traverser mes longues études avec bienveillance, m'avez témoigné votre confiance quand je doutais. Vous avez toujours répondu présent, à tour de rôle. Une équipe qui s'ignore et qui ne me laisse jamais seule.

Aujourd'hui mes études se terminent. Pointe de nostalgie, mais le plus important reste avec moi. Un message, un appel, une photo, il y en a toujours un de vous pour me faire sourire, me donner hâte de vous revoir.

Restez bien tranquille quand même, et de toute façon vous le savez déjà, vous êtes ce que la famille et l'amitié font de mieux.

Table des matières

ACRONYMES	1
INTRODUCTION	3
GENERALITES	5
1 Intérêt de la pharmacovigilance.....	5
2. Naissance de la pharmacovigilance moderne dans le monde et en France	6
3. La pharmacovigilance : une organisation pyramidale.....	8
4. La pharmacovigilance en action : exemple d'un cas clinique déclaré au centre régional de pharmacovigilance de Rouen	14
5. La sous-déclaration : talon d'Achille de la pharmacovigilance	14
OBJECTIF PRINCIPAL	16
METHODES	17
1- Recherche de la littérature existante	17
a- Bases de données.....	17
b- Equation de recherche	18
2- Sélection des études	19
3- Extraction des données	20
4- Logiciels utilisés.....	23
RESULTATS	24
1- Sélection des études	24
2- Caractéristiques des études incluses	26
a- Types d'études	26
b- Population étudiée.....	26
i. Nombre de médecins généralistes recrutés	26
ii. Mode de recrutement des médecins généralistes	27
c- Données démographiques des médecins généralistes recrutés	27
d- Interventions.....	28
i. Stratégies étudiées.....	28
ii. Péchés d'Inman adressés	31
iii. Calendriers des études	31
e- Taux de participation	32
f- Biais.....	33
3- Paramètres mesurés	33
a- Déclarations à la pharmacovigilance	33
b- Evaluation de la persistance des effets de la stratégie mise en place.....	36

c- Evaluation de l'impact de l'intervention sur le nombre de médecins généralistes qui déclarent à la pharmacovigilance.....	37
d- Evaluation de la qualité des déclarations à la pharmacovigilance	38
DISCUSSION	41
1- Principaux résultats	41
2- Limites de l'étude.....	43
a- Limites méthodologiques.....	43
b- Limite des études sélectionnées.....	45
3- Perspectives	47
CONCLUSION.....	51
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXES	61

ACRONYMES

AFS : Agence Française du Sang

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARC : Assistant de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

BPPV : Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance

CAP : *Centrally Authorised Products* : AMM européenne

CE : Commission Européenne

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use* : Comité des médicaments à usage humain

CISMeF : Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française

CMDh : *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* : Groupe de coordination des procédures de reconnaissances mutuelles et décentralisées pour l'Homme

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DPC : Développement Professionnel Continu

DPV : Déclaration à la PharmacoVigilance

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EMA : *European Medicines Agency* : Agence européenne des médicaments

ESPRIT : Etude nationale en Soins Primaires sur les événements indésirables

Eudravigilance : *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*

Fx : Facteur de multiplication

HeTOP : *Health Terminology/Ontology Portal* - terminologie de la santé/portail d'ontologie

IIQ : Intervalle InterQuartile

MeSH : *Medical Subject Heading* : Concepts terminologiques médicaux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PharmacoMIP-MG : Pharmcovigilance Midi-Pyrénées Médecine Générale

PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* : comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews* : grille de qualité de rédaction d'une revue de littérature

PSUR : *Periodic Safety Update Report* : rapport périodique actualisé de sécurité

PV : PharmacoVigilance

QPPV : *Qualified Person responsible for Pharmacovigilance* : responsable de PV européen

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RPV : Représentant de PharmacoVigilance

RREVA : Réseau REgional de Vigilance et d'Appui

TAMM : Titulaire de l'AMM

UE : Union Européenne

UMC : Uppsala Monitoring Centre

INTRODUCTION

Les progrès des médicaments et produits de santé ont amélioré la prise en charge thérapeutique en médecine générale. Cependant, ils ne sont pas sans risques. A posologie normale ils peuvent être pourvoyeurs d'effets indésirables médicamenteux (EIM) parfois graves. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) reposent, entre autres, sur l'évaluation de la balance bénéfice-risque des médicaments. Il faut que les bénéfices attendus d'un médicament dépassent ses effets indésirables. Pour cela, les autorités s'appuient sur les études cliniques réalisées lors du développement des médicaments. Les études pré-AMM ne suffisent pas à détecter tous les EIM des médicaments commercialisés. La durée de ces études est trop courte et le nombre de participants trop faible (1). Les patients qui participent aux études pré-AMM sont sélectionnés sur des critères restreints et ne sont pas toujours représentatifs des populations qui utiliseront le médicament (2). C'est pour cela qu'après commercialisation, l'administration de médicaments à des populations plus larges et sur des durées plus longues révèle souvent de nouveaux EIM. Certains sont graves et le produit responsable apparaît alors plus nocif que bénéfique. La détection post-AMM des EIM est un des objectifs de la pharmacovigilance (PV). Elle peut ainsi assurer la sécurité des médicaments par une réévaluation constante de leur balance bénéfice-risque. Un des moyens de recueil de nouveaux EIM ou d'EIM graves est la déclaration spontanée de rapports de cas par les médecins généralistes (MG) et autres professionnels de santé. Un nombre élevé de rapports de cas concernant un même couple EIM/médicament alerte la PV sur un potentiel danger. Une enquête est alors lancée pour réévaluer la balance bénéfice-risque du médicament. Si la balance s'inverse, les autorités sanitaires peuvent répondre au danger présenté par un médicament en le retirant du marché ou en modifiant le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Depuis 2016, en France, 3 spécialités et 33 médicaments génériques ont été retirés du marché (3). La base de données de PV européenne, Eudravigilance (*European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*), est constituée à 95% de rapports de cas. En 2016, 86% de ces rapports de cas étaient issus de déclarations spontanées d'EIM par les professionnels de santé (4). Ces chiffres témoignent de l'importance des médecins généralistes et autres professionnels de santé dans la génération d'alertes de PV. Dans sa revue systématique de la littérature, L.Hazell (5) a estimé que la médiane de sous-déclaration

par les professionnels de santé s'élevait à 94% d'EIM constatés non déclarés. Cette sous-déclaration est un frein majeur à l'efficacité de notre système de PV.

Les MG représentaient en France, en 2016, 45% des médecins en activité régulière inscrits à l'Ordre National des Médecins (6). Pourtant la même année, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) déclarait que seuls 7% des déclarations à la PV (DPV) émanaient des MG alors que 67% étaient issus des autres médecins spécialistes (7).

Des stratégies existent et ont fait leurs preuves pour faire évoluer les connaissances et les agissements des professionnels de santé (8). Deux revues systématiques de la littérature ont même prouvé que des interventions pouvaient augmenter le nombre absolu de DPV des professionnels de santé (9,10). Ces deux études concernaient toutefois tous les professionnels de santé et aucune ne s'est concentrée spécifiquement sur les MG.

Quelles stratégies ont été testées pour augmenter le nombre de DPV des MG ? Et qu'en est-il de leur efficacité et de leur application ?

GENERALITES

1 Intérêt de la pharmacovigilance

2 études françaises nous donnent une indication du grand nombre d'EIM subis par les patients qui ont recours à la médecine générale. Ces études ont tenté de mesurer le taux d'EIM constatés par les MG pour 100 actes de consultations et de visites de médecine générale.

L'étude pharmaco-épidémiologique de J-C.Grange (11) a recueilli, pendant 1 an et chez un seul généraliste des Yvelines (78), tous les EIM qu'il constatait. Réalisée pendant l'année 2010, le taux d'EIM pour 100 actes de consultation et de visites était de 2,29.

Dans l'étude ESPRIT 2013 (Etude nationale en Soins PRImaires sur les évènements indésirables) (12), le taux d'EIM constatés par les MG pour 100 actes de consultations et de visites de médecine générale était de 0,55. Consigner les EIM n'était pas l'objectif principal de cette étude et il est possible que ce résultat soit une sous-estimation. Ce travail, financé par le Ministère de la Santé, étudiait 127 MG dans 22 régions de France pendant une semaine.

Si nous rapportons 0,55 (taux le plus faible retrouvé) au nombre annuel de consultation et de visites de MG en France en 2016 (275 millions d'actes selon l'Assurance Maladie (13)), alors nous pouvons estimer que les MG auraient constaté, cette année-là, environ 150 millions d'EIM. Ce nombre témoigne du problème de santé publique que les EIM peuvent représenter.

En plus des conséquences cliniques, les EIM sont coûteux pour notre système de santé. Les revues systématiques (14,15) ayant étudié les dépenses liées aux EIM s'accordent à dire qu'il est difficile de chiffrer précisément ce coût devant la grande hétérogénéité des études sur ce thème. En 2008, un rapport pour la commission européenne (16) a finalement estimé que le coût total des EIM en Europe s'élevait à 79 milliards d'euros par an.

Mieux connaître les EIM c'est améliorer l'information des patients, mieux les diagnostiquer et mieux les traiter. Une meilleure prise en charge des EIM permettrait de réduire leur impact sur notre société, qu'il soit humain ou économique.

2. Naissance de la pharmacovigilance moderne dans le monde et en France

La pharmacovigilance entra dans la loi française en 1984. La loi promulgua alors la création de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), de la commission nationale de PV ainsi que l'obligation de déclaration d'EIM par les médecins, sages-femmes et dentistes.

Cette nouvelle législation naquit à la suite du scandale du thalidomide au début des années 60. La molécule, mise sur le marché dans une quarantaine de pays, était utilisée comme antiémétique chez les femmes enceintes. Elle fut responsable de plus de 5000 malformations congénitales graves, principalement des dysmélies mais aussi des malformations cardiaques, génito-urinaires et digestives (17). En réaction à ce drame, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) adopta une résolution affirmant la nécessité de la diffusion rapide d'informations nouvelles sur les EIM au niveau international. Pour cela, elle lança en 1968 le « Projet de recherche pilote sur la surveillance internationale des drogues ». Le projet notait la nécessité de mise en place de centres nationaux de PV. Les premiers furent instaurés dans 10 états membres, la France n'en était pas. Aujourd'hui ce sont plus de 60 pays membres qui participent au programme de PV de l'OMS.

La France rejoignit le programme international de l'OMS pour la PV en 1973 puis promulgua sa première loi sur la PV en 1984. Cela ne suffit pourtant pas à enrayer les drames sanitaires. Plusieurs de ces épisodes amenèrent à une remise en question de notre système de sécurité sanitaire. Nombre des lois, décrets et arrêtés nationaux qui ont modelé notre système de santé firent suite à des crises sanitaires. Nous aborderons ici les plus marquants.

La loi du 4 Janvier 1993 fut la réaction du pouvoir législatif au drame du sang contaminé dans les années 80 (18). Cette loi créa l'Agence Française du Sang (AFS) et l'Agence du Médicament. L'AFS, toujours en activité, doit assurer le prélèvement et la distribution des produits sanguins sur le territoire ainsi que leur traçabilité. En charge des AMM, l'Agence du Médicament devait assurer la qualité des essais cliniques, de la fabrication et de l'importation des médicaments. Elle devait aussi recueillir et évaluer

les EIM et proposer des mesures correctives si nécessaire. La loi du 4 Janvier 1993 fut appuyée par le Décret du 14 Mars 1995 pour le renforcement de la surveillance des médicaments. Ce décret étendit l'obligation de déclaration des EIM aux pharmaciens et exigea des entreprises et organismes exploitant des médicaments qu'ils se dotèrent d'un service de PV.

La loi du 1^{er} Juillet 1998 fut la réponse de l'Etat à la crise de l'encéphalopathie spongiforme bovine mieux connue sous le nom de «maladie de la vache folle » (19). Cette loi transforma l'Agence du Médicament en Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS). Les compétences de l'AFSSAPS furent renforcées, ses missions élargies et ses pouvoirs d'inspection et de saisie accrus.

La loi créa aussi 3 autres agences qui, avec l'AFSSAPS, devaient travailler en coordination afin de limiter et de répondre aux risques sanitaires.

L'AFSSAPS fut critiquée dès le début des années 2000 sur sa gestion de la balance bénéfice-risque du médicament VIOXX® des laboratoires Merck (20) (graves EIM cardiaques et digestifs). L'indépendance de l'Agence et de ses employés, leur manque de transparence, les techniques *marketing* agressives des firmes, sont quelques exemples des critiques qui émanèrent de cette affaire. La conséquence fut, pour partie, la loi du 26 Février 2007. Sont à noter :

- Un article « anti-cadeaux » concernant les relations entre les professionnels de santé et l'industrie.
- La modification de la législation au sujet de la publicité des médicaments.
- L'augmentation de la transparence des travaux de l'AFSSAPS avec la publication des rapports de synthèse d'évaluation des nouveaux médicaments, de toute décision d'octroi ou de retrait d'AMM (les comptes rendus d'ordre du jour assortis des détails et explications des votes devinrent publics).
- Obligation pour certains membres de l'AFSSAPS de fournir une déclaration d'intérêts dès leur entrée en fonction.

Ces nouvelles dispositions n'empêchèrent pas les errances du dossier MEDIATOR® (21). Les problèmes de transparence et de conflits d'intérêts furent à nouveau au centre du scandale. Les prescriptions hors-AMM furent mises en cause, le MEDIATOR® était souvent prescrit hors-AMM comme anorexigène. En réponse il y eut la loi du 29 Décembre 2011. Y figurèrent l'extension des déclarations d'intérêts, le renforcement des lois « anti-cadeaux », des amendes et des peines prévues pour le non-respect de ce nouveau texte ainsi qu'un encadrement plus strict des prescriptions hors-AMM. La déclaration d'EIM par les patients fut autorisée. Le retour d'information à l'émetteur d'une DPV entra dans la loi.

Les médicaments et dispositifs médicaux furent placés sous la surveillance de l'ANSM qui remplaça l'AFSSAPS. L'équilibre entre les activités d'AMM et de PV de l'ANSM fut revu au profit de la PV, la nouvelle agence fut « clairement désignée comme une agence d'expertise, chargée de l'évaluation des médicaments et non pas comme un guichet d'enregistrement des demandes d'AMM » (22).

La pharmacopée de l'ANSM compte à ce jour 16732 spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM valide (23). Leur service rendu est incontestable mais les drames occasionnés par des spécialités telles que DISTILBENE®, VIOXX®, MEDIATOR® ou PROPOFAN® mettent en lumière l'importance de la pharmacovigilance post-AMM et de son bon fonctionnement.

3. La pharmacovigilance : une organisation pyramidale

La déclaration à la pharmacovigilance est obligatoire pour les médecins spécialisés en médecine générale et pour les médecins des autres spécialités, pour les chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens. Celle-ci peut se faire auprès des CRPV ou des services de PV des laboratoires pharmaceutiques (cf. figure 1). Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent aussi déclarer.

Les déclarations sont des cas cliniques présentant des EIM suspectés, qu'ils soient déjà connus ou non. Il est aussi possible de déclarer des mésusages médicamenteux,

des cas de pharmacodépendance, des erreurs ou des interactions médicamenteuses, des cas d'exposition professionnelle ou en cours de grossesse ou d'allaitement. Dans le cas d'un EIM suspecté c'est à la PV qu'il incombe de déterminer l'imputabilité, ou non, du médicament au symptôme déclaré.

Depuis Mars 2017 tout déclarant peut déclarer un EIM sur le portail du gouvernement « www.signalementsante.gouv.fr ». Une déclaration peut aussi être effectuée par téléphone auprès du CRPV local ou par courrier avec l'envoi d'un formulaire officiel de déclaration. Seules les déclarations valides seront entrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Pour cela le déclarant doit au minimum spécifier son identité, un patient, un médicament et un EIM. Plus la déclaration sera complète (autres médicaments pris, antécédents, clinique, anamnèse, évolution), plus la probabilité de statuer sur un lien de causalité entre EIM et médicament sera forte. Le patient concerné par un signalement a le droit de consulter, de modifier ou d'effacer les données de la déclaration le concernant.

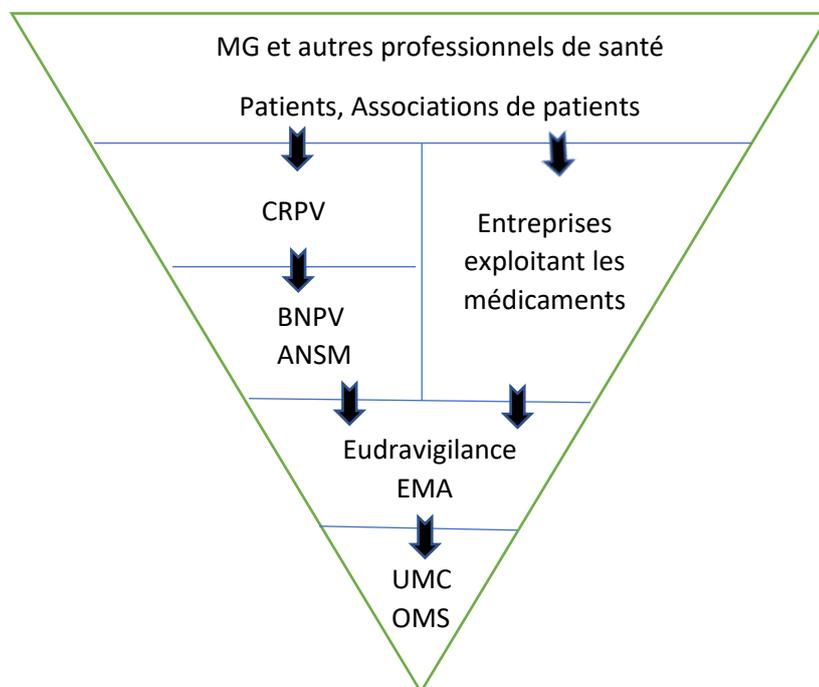


Figure 1 Cheminement des déclarations des rapports de cas de pharmacovigilance. MG : Médecins Généralistes, CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance, BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance, ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, EMA : European Medicine Agency, UMC : Uppsala Monitoring Centre, OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

La France compte 31 CRPV répartis sur le territoire. Ils appartiennent au réseau régional de vigilance et d'appui (RREVA) géré par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Leur fonctionnement est fixé par une convention entre l'ANSM, l'ARS et les CRPV. Chaque CRPV est composé de plusieurs médecins et pharmaciens experts en pharmacologie. Tous ont un représentant qui siège au comité technique de l'ANSM. Le comité technique déclenche et coordonne les enquêtes de PV. C'est une instance consultative qui émet des avis quant aux conclusions des enquêtes.

Les CRPV sont chargés de recueillir les déclarations relatives aux EIM que leur adressent les professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients. Les CRPV statuent sur le lien de causalité entre un EIM et un médicament et transmettent leurs conclusions au déclarant. Ces déclarations sont enregistrées sous forme anonymisée dans la BNPV qui est gérée par l'ANSM. En fonction de la gravité de l'EIM, les CRPV doivent respecter un délai prédéterminé pour effectuer cette transmission à l'ANSM.

Les CRPV ont une mission d'expertise et de formation auprès des professionnels et établissements de santé. Ils sont une aide pour les médecins généralistes et autres spécialistes en cas de difficultés à la prescription médicamenteuse, en cas de questions concernant l'iatrogénie, les interactions médicamenteuses ou les adaptations posologiques. Ils dispensent régulièrement des bulletins d'information. Le CRPV de Rouen (76), responsable de la PV dans l'Eure et la Seine-Maritime, édite mensuellement le bulletin *Vigiking*. Ce bulletin rassemble des cas cliniques marquants, des informations émanant des autorités de santé et des actualités en lien avec la discipline. Les CRPV conduisent aussi des études et « contribuent au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits » (24).

Les entreprises exploitant les médicaments signalent à Eudravigilance, la base de données européenne de pharmacovigilance. Ces entreprises sont dotées d'un service de PV avec un pharmacien référent de PV (RPV) déclaré auprès de l'ANSM. Régulièrement le RPV édite des rapports actualisés de PV. Ils font état des données de PV recueillies à travers le monde. Ces rapports précisent la gravité et la conduite à tenir face aux EIM, notifient des modifications à apporter à la distribution, la prescription ou la surveillance du produit rapporté. Ils sont obligatoirement transmis à l'ANSM. A l'échelle européenne les titulaires de l'AMM (TAMM) désignent aussi un

responsable de PV qui soumet des *periodic safety update report* (PSUR) à l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicine Agency* - EMA).

Au niveau national, l'ANSM est l'autorité compétente de la pharmacovigilance. Elle est sous la tutelle du Ministère de la Santé et financée par l'état. Sa mission principale est d'assurer la sécurité des médicaments et autres produits de santé. Pour ce faire l'ANSM surveille la balance bénéfice-risque des médicaments tout au long de leur vie, elle inspecte les sites de fabrication et de distribution des médicaments, elle effectue des contrôles qualité sur les médicaments. Ses actions et décisions sont consultables par tous, sa mission est d'intérêt public.

Les DPV anonymisées sont enregistrées dans la BNPV par les CRPV et font l'objet d'analyses automatisées mises en œuvre par l'ANSM. Ces analyses ont pour but de détecter des signaux (cf. figure 2). Un signal est une nouvelle relation EIM/médicament jusqu'alors inconnue ou d'occurrence plus fréquente qu'initialement rapportée. Un signal, une fois confirmé, nécessite une investigation afin de réévaluer les risques du produit concerné. Pour cela, l'ANSM initie, via son comité technique, une enquête de PV. L'enquête est confiée à un rapporteur, expert travaillant dans un CRPV. Il a pour mission de revoir toutes les données disponibles du produit (bibliographie, bases de PV, documents issus de l'exploitant). Le rapporteur analyse ces données, rédige un rapport et transmet ses conclusions à la commission nationale de pharmacovigilance de l'ANSM. En plus d'une enquête de PV, l'ANSM peut ordonner la réalisation d'études de sécurité post-AMM ou de pharmacoépidémiologie. La commission évalue les informations sur les EIM et donne un avis sur les mesures à prendre. Si la modification de la balance bénéfice-risque du médicament est confirmée, la mise en œuvre du plan de réduction du risque et l'évaluation de son efficacité sont sous la responsabilité de l'ANSM. Ce plan peut comprendre une modification du RCP, des modifications de conditions de prescription ou de délivrance. L'étiquetage du produit peut être modifié. L'AMM peut être suspendue ou retirée.

Les modifications d'utilisation ou de prescription d'un produit et les notifications d'effets indésirables significatifs sont signalées aux professionnels de santé via une information de pharmacovigilance. Ces communications nationales sont sous la responsabilité de l'ANSM. Elles sont rédigées soit à l'initiative de l'organisme exploitant du produit (avec accord de l'ANSM) soit à l'initiative de l'ANSM.

Quotidiennement, l'ANSM communique à l'EMA tous les cas graves enregistrés dans la BNPV.

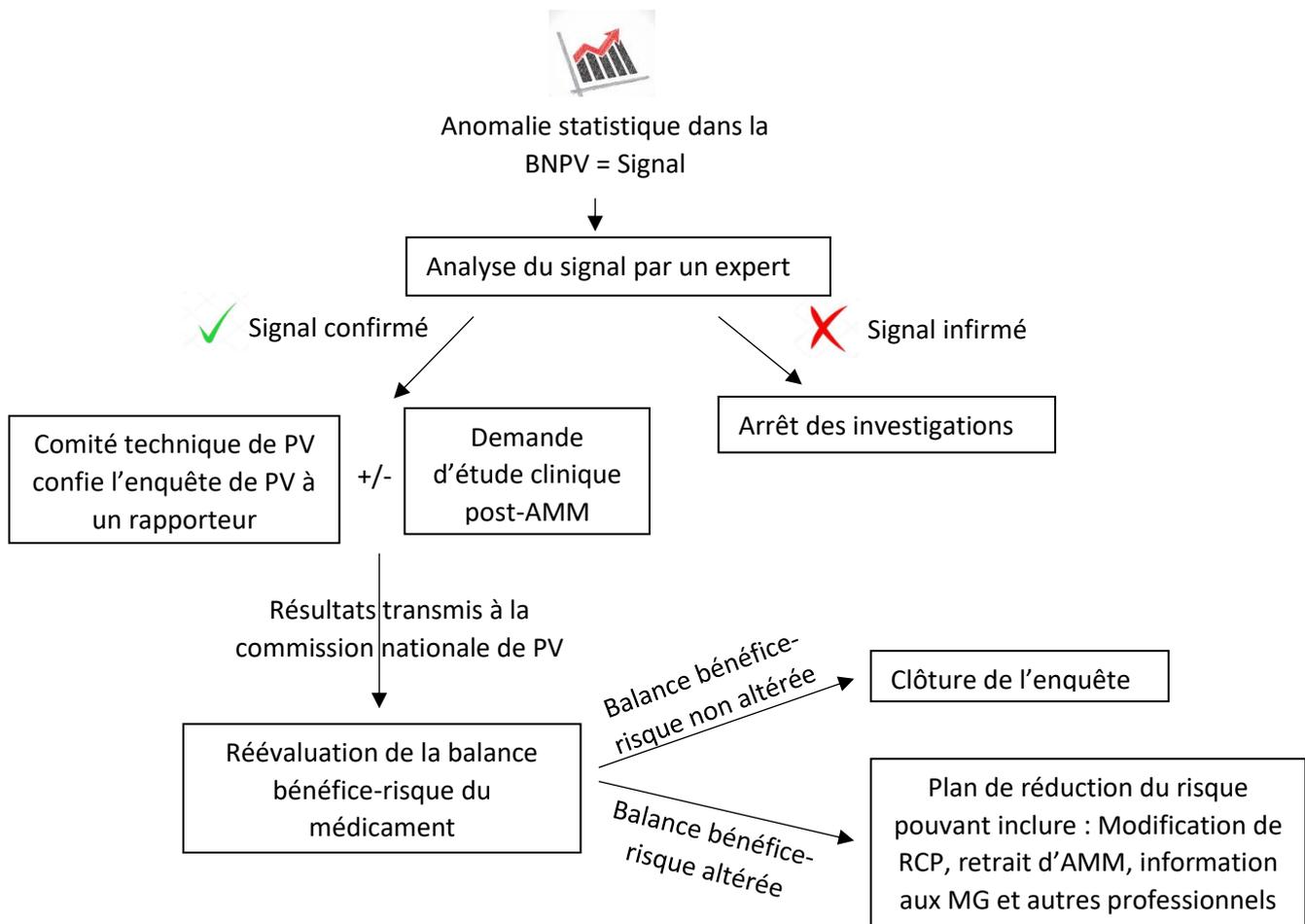


Figure 2 Devenir d'un signal de pharmacovigilance détecté par l'ANSM.

Créée en 1995, l'EMA est l'Agence Européenne du Médicament. C'est une instance qui donne avis à la Commission Européenne (CE) en ce qui concerne l'évaluation scientifique et la surveillance de la sécurité des médicaments dans l'Union Européenne (UE). Entre autres, elle émet des recommandations pour les AMM européennes qui doivent ensuite être approuvées et délivrées par la CE. L'activité de PV de l'EMA est gérée par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*). Pour mener à bien sa mission, le PRAC s'appuie largement sur Eudravigilance, la base de données

européenne des rapports d'EIM. Depuis sa création en 2001 ce système de recueil de pharmacovigilance a compilé 14.5 millions de rapports de cas d'EIM et comporte des informations sur plus de 800 000 médicaments (25). En 2018 cette base de données a été à l'origine de 1 578 des 2 204 signaux émis. Les signaux sont analysés et confirmés par un Rapporteur désigné par le PRAC. 114 des 2 204 signaux émis en 2018 ont été confirmés par un Rapporteur puis évalués par le PRAC dans l'année. 50 des signaux confirmés ont abouti à une recommandation de modification du RCP de médicaments signalés. Par exemple, une de ces modifications concernait le CLOPIDOGREL et son lien avec le syndrome d'hypoglycémie auto-immune.

39 signaux sont actuellement en étude, comme celui concernant l'étude d'un lien entre PARACETAMOL et malformations urinaires congénitales.

Depuis 2012 tous les rapports de cas qui constituent Eudravigilance sont consultables via le site de la base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments : <http://www.adrreports.eu/fr/>.

L'EMA communique ses rapports de cas à l'OMS afin d'alimenter la banque de PV mondiale, VigiBase. 1 million de cas ont été transmis d'Eudravigilance à VigiBase en 2018 (25).

130 pays, soit 90% de la population mondiale, participent actuellement au programme de PV mondial de l'OMS (26). En activité depuis 1978, la base de données VigiBase regroupe plus de 20 millions de rapports de cas. Ces derniers sont accessibles aux pays membres du programme grâce à l'aide de l'outil VigiLyse. Tout comme l'ANSM et l'EMA, l'OMS, via l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) recueille les signaux statistiques qui émanent de VigiBase, les analyse et prend les mesures qui incombent s'ils sont confirmés.

La France est un pays dont la contribution en PV européenne et mondiale ne démerite pas. En 2010 Srba et al (27) ont montré que la France se classait 9^{ème} au rang des pays européens déclarant à la PV. Au niveau mondial, en 2016, la France se classait au 4^{ème} rang des pays contributeurs à VigiBase depuis sa création (28). Elle y avait enregistré plus de 500 000 signalements.

4. La pharmacovigilance en action : exemple d'un cas clinique déclaré au centre régional de pharmacovigilance de Rouen

En 2014 le CRPV de Rouen a reçu par téléphone un signalement concernant l'hospitalisation d'un patient de 38 ans pour hypokaliémie et syndrome de sevrage marqué (cf. annexe 1). Sous METHADONE depuis des années, il était signalé dans les heures précédant l'hospitalisation une prise de REVIA® (NALTREXONE). Le NALTREXONE est un traitement adjuvant d'aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. Sa formule chimique est quasiment identique à celle du SELINCRO® (NALMEFENE).

L'analyse de ce signalement par le CRPV a montré une interaction connue entre METHADONE et NALTREXONE. Le retour d'information a été fait au déclarant, la DPV enregistrée dans la BNPV. Début 2015, le cas clinique est rapporté dans le bulletin *Vigiking* (cf. annexe 2). Après analyse du RCP, le CRPV estime que ce dernier n'est pas suffisamment informatif quant à cette interaction et en informe l'ANSM. Ce cas est 1 des 12 cas similaires rapporté à l'EMA. Face à ce signalement, le PRAC étudie l'interaction et décide d'une modification du RCP à l'échelle européenne (29).

Dans cet exemple, seuls 12 cas cliniques ont été nécessaires pour modifier un RCP au niveau européen. Plus les DPV seront nombreuses à l'échelle des MG, plus les bases de données de PV nationales, européennes, mondiales seront alimentées. Des bases de données plus fournies pourraient dégager plus de signaux qui mettraient en lumière des EIM graves non connus ou dont la fréquence était sous-estimée. Ces découvertes permettraient d'autant plus de mesures correctives afin d'assurer au mieux la sécurité des patients, consommateurs de médicaments et produits de santé.

5. La sous-déclaration : talon d'Achille de la pharmacovigilance

L.Hazell et S.Shakir (5) ont évalué en 2006 la sous-déclaration en PV dans une revue systématique de la littérature. 9 études sur les 37 retenues concernaient la médecine générale. Les études incluses émanaient de 12 pays. En médecine générale, la médiane de sous déclaration était de 95% (intervalle interquartile 91-99%) soit 95 EIM/100 constatés non déclarés.

Nous avons vu que l'on pouvait estimer à 150 millions les EIM constatés par les MG en France en 2016 (12,13). Pourtant cette année-là les MG ont déclaré 3 903 EIM à l'ANSM (cf. figure 3).

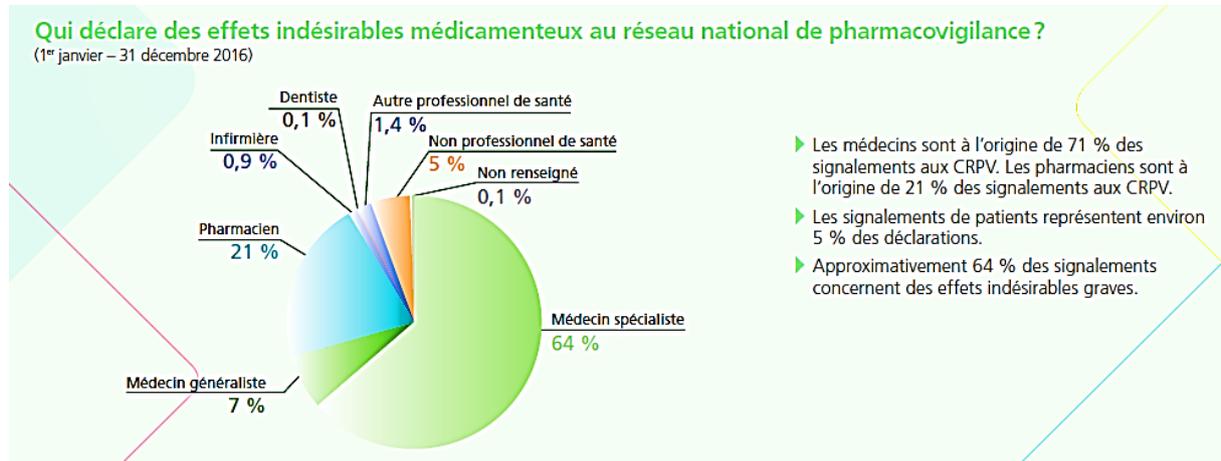


Figure 3 Répartition des signalements aux CRPV en 2016. 7% des signalements émanent des MG, 64% émanent d'autres spécialistes. Source : Vigilance, bulletin de l'ANSM de Mai 2017. Selon le Conseil National de l'Ordre des Médecins, les MG représentaient 45% de la population médicale inscrite à l'ordre en 2016 (6).

La revue de littérature de Varallo et al (30) a tenté d'expliquer cette sous déclaration. Publiée en 2014 l'étude a revu 29 articles issus de 17 pays différents dont une étude multicentrique en UE. Les causes les plus fréquentes de sous-déclaration étaient le manque de connaissances sur la manière de déclarer et la crainte de déclarer des EIM qui n'en étaient pas. La revue de littérature de Lopez-Gonzalez (31) publiée en 2009 sur le même thème retrouvait des résultats similaires. 95% des articles faisaient apparaître le manque de connaissances et 72% la crainte. Elle notait en plus 77% d'articles qui mentionnaient le manque d'intérêt ou de temps pour déclarer.

OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif de notre étude était d'évaluer, au travers de la littérature, les stratégies les plus efficaces permettant d'augmenter le nombre de DPV par les MG.

La revue systématique proposée inclura uniquement des travaux qui concernent la médecine générale, ainsi les résultats obtenus s'appliqueront spécifiquement à cette dernière.

METHODES

La veille documentaire a été réalisée entre le 7 Février et le 1^{er} Avril 2019. Notre revue systématique de la littérature a été effectuée en 4 étapes décrites ci-dessous.

1- Recherche de la littérature existante

a- Bases de données

La recherche a été effectuée dans les bases de données suivantes :

- PUBMED : 33 000 revues scientifiques y sont citées (32). Cette base de données gratuite est éditée par la bibliothèque nationale des Etats-Unis. Toutes sont des revues biomédicales ou des sciences de la vie.
- COCHRANE : constituée de plusieurs bases de données, on y trouve notamment la *cochrane database of systematic reviews* qui regroupe plus de 7 000 revues systématiques de la littérature dans le domaine de la santé (33). *Cochrane central* est une autre de ses bases de données, elle s'attache à répertorier tous les essais cliniques contrôlés randomisés dont ceux issus de la littérature grise.
- WEB OF SCIENCE : elle indexe plusieurs milliers de revues scientifiques dans le domaine des sciences, des arts et des sciences humaines ainsi que des rapports de conférences et des références de livres scolaires (34).
- EMBASE : base de données de l'éditeur Elsevier, elle propose plus de 31 millions de titres (35). 2 900 revues biomédicales qui y sont proposées ne sont pas indexées par PUBMED. La couverture en pharmacologie et toxicologie est plus importante que celle de PUBMED tout comme sa couverture des titres européens.
- SUDOC : Base de données répertoriant les références bibliographiques de 1536 bibliothèques de l'Enseignement supérieur et de la Recherche dont les thèses de doctorat soutenues depuis 1981 (36). Cette base de données est riche en littérature grise.

b- Equation de recherche

Le site *Health Terminology/Ontology Portal* (terminologie de la santé/Portail d'ontologie - HeTOP) a été utilisé afin d'extraire les concepts terminologiques médicaux (*Medical Subject Heading* - MeSH) « médecins généralistes », « médecine générale » et « systèmes de signalement des effets indésirables des médicaments ».

L'étude des relations hiérarchiques a aussi permis d'identifier les termes « médecine de famille », « médecin de famille » et « soins de santé primaire ». Ces termes ont été entrés dans le constructeur de requêtes bibliographiques médicales du site Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française (CISMef).

L'équation résultante est la suivante :

(((("médecine [générale.mc](#)[TER_MSH]) OR médecine de [famille.sr](#)[TER_CIS]) OR médecins [généralistes.mc](#)[TER_MSH]) OR médecins de [famille.mc](#)[TER_MSH]) OR soins de santé [primaire.mc](#)[TER_MSH]) AND systèmes de signalement des effets secondaires des [médicaments.mc](#)[TER_MSH]

Appliqué à PUBMED, via une interface de CISMef, l'équation de recherche en anglais était :

((((("general practitioners"[MH] OR ("general practitioners"[TW] OR "practitioner, general"[TW] OR "practitioners, general"[TW] OR "practice physicians, general"[TW] OR "general practice physicians"[TW] OR "general practice physician"[TW] OR "physicians, general practice"[TW] OR "physician, general practice"[TW] OR "general practitioner"[TW] OR "family doctor "[TW] OR "primary care practitioner "[TW] OR "family doctor"[TW] OR "primary care physician"[TW] OR "GP/FM"[TW]))) OR ("general practice"[MH] OR ("general practice"[TW] OR "practice, general"[TW] OR "Family Practice"[TW]))) OR (("community medicine"[MH] OR "physicians, family"[MH] OR "gatekeeping"[MH] OR "general practitioners"[MH] OR "general practice"[MH] OR "physicians, primary care"[MH]))) OR ("physicians, family"[MH] OR ("physicians, family"[TW] OR "family physician"[TW] OR "physician, family"[TW] OR "family physicians"[TW] OR "Family practice (qualifier value)"[TW] OR "Family medicine"[TW]))) OR ("primary health care"[MH:noexp] OR "community health services"[MH:noexp] OR "community health centers"[MH] OR "rural health"[MH] OR "rural health services"[MH])) AND ("adverse drug reaction reporting systems"[MH] OR

("adverse drug reaction reporting systems"[TW] OR "drug reaction reporting systems, adverse"[TW] OR "adverse event "[TW] OR "Critical Incident Reporting System "[TW] OR "CIRS"[TW] OR "pharmacovigilance"[TW] OR "adverse event reporting"[TW])).

Cette équation a ensuite servi d'assise pour les équations de recherches utilisées dans les autres bases de données.

2- Sélection des études

Nous avons inclus des études de type analytiques expérimentales et observationnelles. Pouvaient être inclus les essais contrôlés randomisés ou non, les études quasi-expérimentales en série chronologique ou de type avant/après ou ici/ailleurs, les études cas-témoins, les enquêtes de cohorte et les méta-analyses d'essais contrôlés.

Les études devaient porter sur l'évaluation d'une stratégie qui cherchait à augmenter le nombre de DPV des MG. Les études devaient concerner une population de MG. Si plusieurs professionnels de santé étaient analysés, la mesure des DPV émises par les MG devait figurer à part.

Le critère de jugement principal était la mesure du nombre de DPV après intervention afin de statuer sur une variation, ou non, de ce nombre.

La langue de rédaction devait être anglais, français ou espagnol.

Le filtre de l'année de publication dans les bases de données recherchait uniquement les études publiées après 1995, année de création de l'EMA et du décret qui obligea les TAMM à se doter d'un service de PV.

Les titres d'articles extraits des bases de données ont été revus par 3 examinateurs. Nous avons revu les articles en anglais et en français (absence d'articles en espagnol). Nous étions assistées des Drs Claire Tinguy et Jane Potter, spécialistes en médecine générale, respectivement pour les articles en français et en anglais.

Un premier tri a pu être réalisé après lecture des titres émis par les bases de données. La lecture des résumés des titres sélectionnés a ensuite permis d'affiner les choix. La

sélection finale a reposé sur la lecture intégrale des articles dont le résumé avait été choisi. Le tri s'est effectué selon la grille de lecture proposée dans le tableau 1.

	Oui	Non
Langue de publication : Français, Anglais ou Espagnol		
Date de publication à partir de 1995		
Stratégie d'augmentation du nombre de DPV		
Mesure des DPV avant et après intervention Ou Comparaison du nombre de DPV entre un groupe cas et un groupe témoin		
Population de MG identifiée dans l'étude		
Si population mixte, résultats des MG exprimés à part		
Article retenu si toutes les cases oui sont cochées		

Tableau 1 Grille de sélection des articles. Ici la version française, une version anglaise a aussi été réalisée

Si un désaccord émergeait sur la sélection d'un article alors le choix de l'inclure ou non dans notre étude dépendait d'un consensus entre les examinateurs.

Une recherche de type *snowball* a ensuite été réalisée. Cette recherche passait en revue la bibliographie des articles sélectionnés afin d'en identifier de nouveaux à inclure dans notre revue de littérature. La recherche s'étendait aussi aux titres qui contenaient un article de notre sélection dans leur bibliographie. Cette méthode a été appliquée selon la méthode explicitée par Wohling (37).

3- Extraction des données

Chacune des études sélectionnées à fait l'objet d'une extraction de données prédéterminées. Cela a été réalisé sans l'aide d'un deuxième relecteur. Ont été relevés :

- Le titre, l'auteur principal de l'étude et son année de publication
- Le type d'étude
- La chronologie de l'étude et sa durée
- Le pays d'étude
- La population étudiée et son mode de recrutement

- La taille de l'échantillon étudié
- La stratégie d'augmentation des DPV étudiée et sa mise en œuvre
- Les paramètres mesurés
- Le taux de participation

Afin de comparer l'augmentation des DPV entre les études incluses, nous avons convertis les résultats trouvés en DPV/mois dans les études où cela était possible. Le rapport du nombre de DPV/mois avant et après intervention au sein d'une même étude était calculé afin d'en ressortir un facteur de multiplication (Fx).

Il a été décidé d'évaluer pour chaque article inclus :

- La cause de sous-déclaration que l'étude adressait. Les causes de sous-déclaration retenues étaient celles spécifiées par Inman (38), les « 7 péchés capitaux » de la sous-déclaration :
 - Complaisance : estimer que tous les EIM graves ont été découverts dans les études pré-AMM, que seuls des médicaments « sûrs » sont sur le marché.
 - Peur : des représailles légales d'avoir été à l'origine d'un EIM.
 - Culpabilité : d'avoir été le prescripteur d'un médicament ayant occasionné un EIM et d'avoir fait du mal au patient.
 - Ambition : ne pas déclarer pour être le premier à publier sur un EIM grave.
 - Méconnaissance : du système de PV, du processus de déclaration, du type d'EIM à déclarer.
 - Incertitude : quant à l'imputabilité du médicament dans l'étiologie de l'EIM.
 - Passivité : Manque de temps ou de motivation à participer à la PV.
- Le risque de biais de l'étude. La grille de qualité de rédaction d'une revue de littérature (*preferred reporting items for systematic reviews – PRISMA*) (39) préconise une évaluation de la qualité des articles par l'étude de leurs biais plutôt que par des grilles de qualité. Pour évaluer les risques de biais de nos études sélectionnées, nous nous sommes appuyées sur la méthodologie de la revue systématique de Gonzalez et al. (10). Cette revue de la littérature étudiait,

comme nous, l'efficacité des stratégies cherchant à augmenter le nombre de DPV des professionnels de santé. La classification du risque de biais des études incluses a donc été en fonction de leur schéma d'étude (cf. tableau 2).

Etude	Biais		Risque de biais Peut-on établir un lien de causalité ?	Niveau de preuve HAS
	De sélection : Etude non randomisée	De confusion : Absence de groupe contrôle		
. Essai contrôlé randomisé . Méta-analyses d'essais contrôlés	-	-	Faible risque Oui	A
. Essai contrôlé non-randomisé . Enquête de cohorte	+	+/-	Risque moyen Oui	B
. Etude cas-témoin . Série chronologique . Ici/Ailleurs . Avant/Après	+	+/-	Haut risque Non	C

Tableau 2: Evaluation du risque de biais des études incluses dans notre revue de littérature. HAS : Haute Autorité de Santé (40)

Après analyse des articles il nous a semblé pertinent de relever aussi dans chaque étude :

- L'évaluation de la qualité des DPV. En effet, augmenter le nombre absolu des DPV ne suffit pas si celles-ci sont de mauvaise qualité. Un signalement incomplet ne sera pas enregistré par le CPRV. Ce sont donc des DPV de qualité qu'il faut espérer recevoir lorsqu'une stratégie est mise à l'épreuve.
- La mesure de l'évolution du nombre de MG soumettant des DPV et le pourcentage de MG qui déclaraient pour la première fois. L'intérêt était de savoir si les études avaient stimulé des médecins habitués à déclarer, à déclarer plus ou si elles incitaient des médecins ne déclarant pas habituellement, à déclarer.

Aucune information complémentaire n'a été demandée aux auteurs des articles sélectionnés.

4- Logiciels utilisés

Microsoft Word 2016 et Excel 2016 ont été utilisés pour l'élaboration des tableaux et graphiques pour illustrer les résultats de notre revue de littérature.

Aucun logiciel d'analyse statistique n'a été utilisé pour la réalisation de notre étude.

RESULTATS

1- Sélection des études

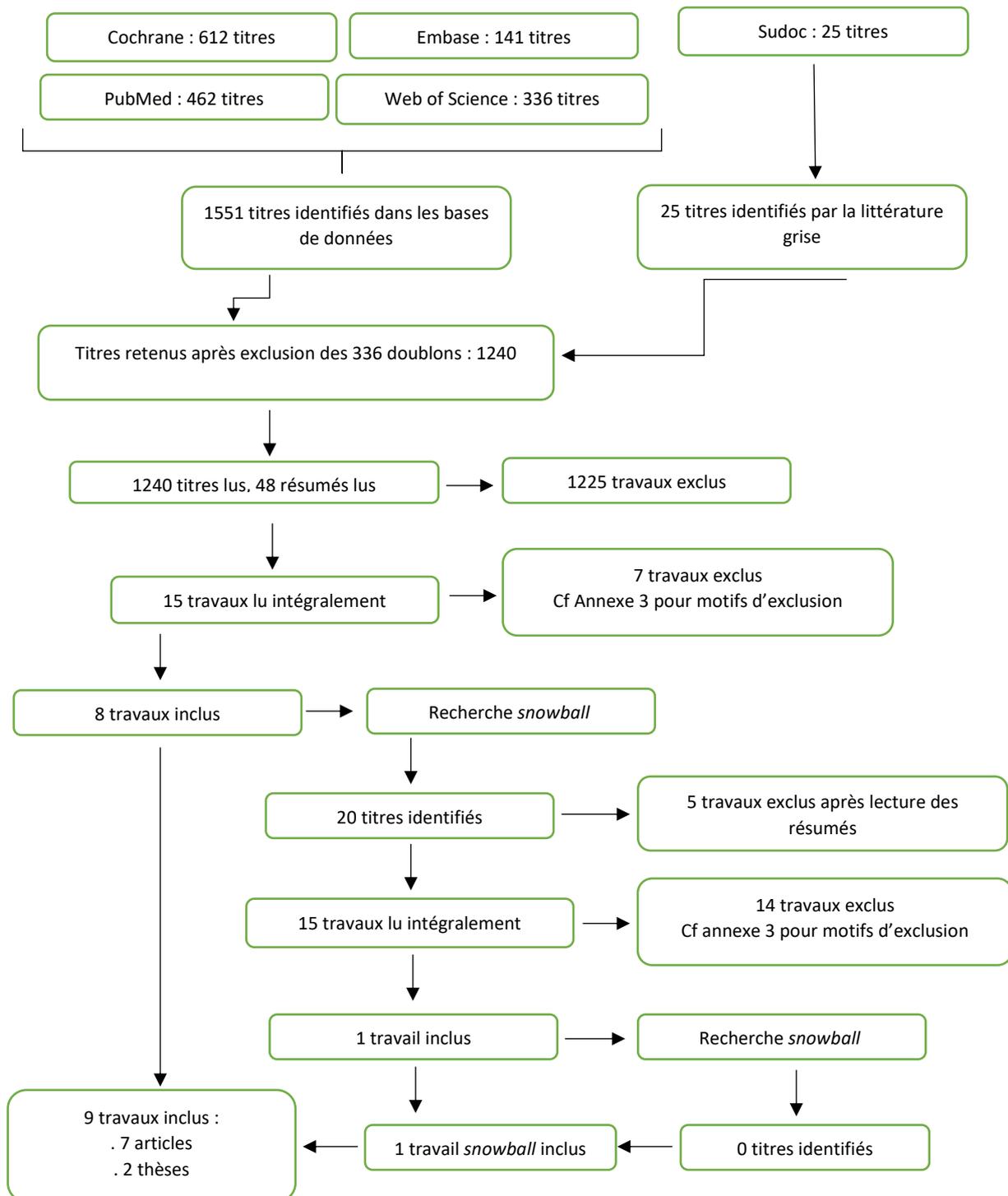


Figure 4 Diagramme de flux représentant le processus de sélection des travaux inclus dans notre revue systématique de la littérature. Les raisons d'exclusion des travaux lus intégralement se trouvent en annexe 3.

Nous avons obtenu 1576 titres par la recherche des bases de données PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane et Sudoc (cf. figure 4). Il restait 1240 titres à analyser après exclusion des doublons.

Parmi eux, 1192 ont été exclus après révisions des titres car ils n'avaient aucun lien avec notre étude. 48 résumés ont été lus, ce qui a permis d'exclure 33 travaux de recherche sans lien avec notre étude. Les 15 travaux restants ont été lus intégralement. Tous les travaux qui devaient être lus dans leur intégralité ont pu être localisés. 7 ne remplissaient pas les critères d'inclusion prédéfinis et ont été exclus. 8 travaux, 2 thèses et 6 articles, remplissaient les critères d'inclusion et ont été inclus dans notre revue systématique de la littérature. 20 titres additionnels ont été relevés après analyse des bibliographies par la méthode *snowball*. 15 travaux ont été lus intégralement parmi lesquels 1 article a été inclus dans notre étude.

Au total 9 travaux de recherche ont été inclus (41–49). Leurs caractéristiques sont présentées dans l'annexe 4.

Concernant les travaux exclus (cf. annexe 3) :

- 12 ne séparaient pas les résultats obtenus par les MG de ceux de la population de professionnels de santé étudiée (50–61). L'analyse spécifique des variations des DPV émises par les MG n'était donc pas possible.
- 3 évoquaient des stratégies pour augmenter les DPV sans évaluer leur efficacité (62–64).
- 1 concernait la conception d'un nouvel outil de pharmacovigilance sans évaluer son efficacité (65).
- 1 était une étude rétrospective non interventionnelle (66).
- 1 était une étude descriptive (67).
- 1 montrait l'évolution des DPV sans évaluer précisément une stratégie (68).
- 1 comparait une nouvelle méthode de PV avec la méthode classique sans évaluer son efficacité sur le nombre de DPV (69).
- 1 évaluait une stratégie via un questionnaire sans mesurer les DPV (70).

2- Caractéristiques des études incluses

a- Types d'études

Sur les 9 études incluses, 8 étaient des études quasi-expérimentales. Sanglier 2007 et Bracchi 2005 étaient des études quasi-expérimentales ici/ailleurs. Outters 2009, Jacquot 2014 et Humbert 2018 étaient des études quasi-expérimentales avant/après. Durrieu 2017, Biagi 2013 et Tabali 2009 étaient des études quasi-expérimentales en série chronologique. Gerritsen 2011 était une enquête de cohorte.

Biagi 2013 et Gerritsen 2011 étaient les deux seules études avec groupe contrôle sur les 9 incluses.

b- Population étudiée

i. Nombre de médecins généralistes recrutés

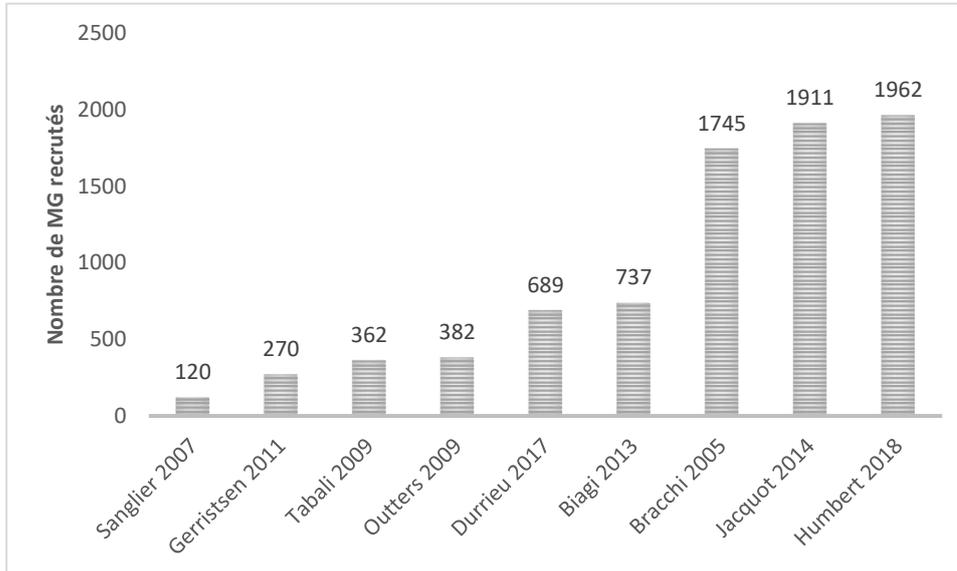


Figure 5 Nombre de MG recrutés dans les études sélectionnées

Toutes les études, sauf Bracchi 2005, ont étudié exclusivement des MG. Au total, les 9 études sélectionnées ont inclus 8178 MG (médiane 689, intervalle interquartile (IIQ) [316 ; 1828]) (cf. figure 5). 3 études concernaient plus de 1700 MG (Bracchi 2005,

Jacquot 2014 et Humbert 2018). Les 6 autres portaient chacune sur moins de 1000 MG.

ii. Mode de recrutement des médecins généralistes

4 études évaluaient l'impact d'une intervention sur tous les médecins d'une zone géographique prédéfinie. Étaient concernés les MG du Pays de Galles (Royaume-Uni) dans Bracchi 2005, de la Haute Garonne (31, France) dans Jacquot 2014, de la Basse-Normandie (France) dans Humbert 2018 et de l'Emilia-Romagna (Italie) dans Biagi 2013.

2 études concernaient des MG ayant eu un contact avec un centre de PV : les MG du Var (83) et des Alpes Maritimes (06) qui avaient contacté le CRPV de Nice (06, France) dans Sanglier 2007 et les MG contactés par le CRPV de la région Midi-Pyrénées (France) dans Durrieu 2017.

1 étude sélectionnait ses MG en les recrutant s'ils avaient une adresse mail publique dans la région Midi-Pyrénées (France, Outters 2009). 1 étude sélectionnait les MG qui appartenaient à une association (Tabali 2009 en Allemagne). 1 étude recrutait les MG en fonction de leur formation médicale (Gerritsen 2011 aux Pays-Bas).

Toutes les études incluses étaient donc européennes : 5 françaises, 1 britannique, 1 italienne, 1 allemande et 1 hollandaise.

c- Données démographiques des médecins généralistes recrutés

3 études ont rapporté les données démographiques des populations de MG étudiées (Tabali 2009, Outters 2009, Biagi 2013). La répartition homme-femme était similaire dans les études Outters 2009 et Biagi 2013, avec respectivement 28,3% de femmes pour 71,7% d'hommes et 23% de femmes pour 77% d'hommes. De même l'âge médian des MG était proche dans ces deux études, 53 ans dans Outters 2009 et 55 ans dans Biagi 2013.

Tabali 2009, qui avait sélectionné ses MG au sein de l'Association Nationale Allemande de Médecine Anthroposophique, rapportait un âge moyen de 48 ans et une répartition de 45% de femmes et 55% d'hommes. Tabali 2009 était la seule étude à rapporter le type d'exercice des MG. 55% des MG n'avaient pas de spécialisation alors que 23% se spécialisaient en pédiatrie, 11% en médecine interne et 11% dans d'autres spécialités.

Outters 2009 était la seule étude à rapporter la zone d'exercice des MG. 41% exerçaient en zone urbaine, 36% en zone semi-rurale et 23% en zone rurale. Leur mode d'exercice était aussi décrit, 65% exerçaient dans des cabinets de groupe et 35% avaient un mode d'exercice isolé.

d- Interventions

i. Stratégies étudiées

Etude	Méthode	Péché d'Inman adressé
Outters 2009	Information	Méconnaissance
Gerritsen 2011	Formation initiale	
Biagi 2013	Information	
Tabali 2009	Formation et récompense	Méconnaissance et Passivité
Bracchi 2005	Information et récompense	
Durrieu 2017	Information et assistant de recherche clinique	
Sanglier 2007	Fiche simplifiée et informatisation	Passivité
Jacquot 2014	Obligation de déclaration	
Humbert 2018	Fiche simplifiée et informatisation	

Tableau 3 Stratégie utilisée par chaque étude et péché d'Inman auquel nous l'avons rapporté

6 des études incluses ont utilisé la formation ou l'information des MG pour tenter d'augmenter le nombre de leur DPV (cf. tableau 3). 3 les étudiaient exclusivement (Outters 2009, Biagi 2013, Gerritsen 2011), 2 les associaient à une récompense (Tabali 2009, Bracchi 2005), 1 associait la formation à la visite d'un assistant de recherche clinique (ARC) (Durrieu 2017).

Outters 2009 informait les MG des Midi-Pyrénées ayant publié leur courriel dans des annuaires publics. Le message concernait le site *médiceo.fr*, élaboré et mis en ligne 1 an plus tôt par un autre travail de recherche. Outters 2009 cherchait à mieux faire connaître ce moyen de signalement. *Médiceo.fr* avait pour but de simplifier les DPV. L'information était donnée par courrier et courriel aux MG inclus.

Biagi 2013 envoyait tous les mois aux MG inclus dans l'étude un bulletin d'information de PV associé à un formulaire de déclaration à la PV.

Gerritsen 2011 a été la seule étude à se concentrer sur la formation initiale des MG. Elle analysait, sur plusieurs années, le nombre de DPV émises par 2 groupes de MG depuis l'obtention de leur diplôme. Chaque groupe avait reçu un apprentissage différent. Un était initié à la PV par une formation pratique et le deuxième par un cours magistral.

Les 2 études suivantes associaient la formation ou l'information à une récompense destinée aux MG. Ce sont les seules études incluses à avoir testé les récompenses pour les MG.

Dans Bracchi 2005 un bulletin d'information intitulé « maladies iatrogènes : quel est le responsable ? » était adressé aux MG du Pays de Galles. Le retour d'un questionnaire dûment rempli concernant ce bulletin d'information donnait lieu à l'attribution pour les MG répondants à 2 crédits d'éducation ou 2 heures équivalentes à de la formation continue. Dans le deuxième temps de l'étude, ceux qui transmettaient des signalements recevaient à nouveau, par DPV émise, 1 crédit d'éducation ou une équivalence d'1 heure de formation continue dans la limite de 3 maximum (soit 5 en tout avec les 2 attribués pour le questionnaire).

Tabali 2009 étudiait l'impact d'une formation ponctuelle d'1h30 associée à un suivi téléphonique à 2 semaines. 15 euros par DPV étaient donnés aux MG qui déclaraient sur le logiciel recommandé par l'étude.

Afin de simplifier la DPV pour les MG, Durrieu 2017 a employé un ARC. Dans un premier temps, un rendez-vous informatif était fixé avec les MG ayant accepté de participer à l'étude. Des formulaires simplifiés de signalement leur étaient alors remis. L'action de l'ARC consistait ensuite à rendre une visite mensuelle aux MG participants afin d'enregistrer, à l'aide des dossiers médicaux des patients concernés, les signalements détaillés.

Sanglier 2007, avec Humbert 2018 et Durrieu 2017, est une des 3 études à avoir utilisé la simplification du processus de déclaration à la PV pour tenter d'augmenter le nombre de DPV des MG. Sanglier 2007 avait élaboré une fiche simplifiée de déclaration à la PV. La fiche était disponible à la fois en version papier et en version informatisée, à retourner par courriel. Les MG qui avaient accepté de participer à l'étude recevaient 5 formulaires papiers ainsi qu'une fiche protocole qui contenait le lien hypertexte pour accéder au formulaire en ligne.

L'intervention était similaire pour Humbert 2018 avec l'élaboration d'une fiche simplifiée disponible, cette fois, uniquement sous forme informatisée. La diffusion de l'existence de cette fiche s'était faite par courriel en utilisant la liste de diffusion de l'Union Régionale des Médecins Libéraux.

1 étude a testé l'obligation de DPV pour justifier la prescription de médicaments princeps (Jacquot 2014). Les MG de Haute Garonne avaient l'obligation de justifier la prescription d'un princeps, avec la mention « non substituable », par la déclaration d'un EIM de sa version générique. Les MG avaient été avertis de cette obligation par un courrier adressé par la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM).

5 études (55.5% des études incluses) ont couplé 2 stratégies pour agir sur le nombre de DPV par les MG (Bracchi 2005, Sanglier 2007, Tabali 2009, Durrieu 2017 et Humbert 2018).

ii. Péchés d’Inman adressés

Selon nous, 2 péchés d’Inman de sous-déclaration des EIM ont été adressés par les interventions des études incluses, la passivité et la méconnaissance. La méconnaissance à travers des formations et des bulletins d’information (Bracchi 2005, Outters 2009, Tabali 2009, Gerritsen 2011, Biagi 2013, Durrieu 2017). La passivité à travers la simplification du processus de déclaration (Sanglier 2007, Durrieu 2017, Humbert 2018), des contraintes imposées aux MG par la CRAM (Jacquot 2014) ou au contraire des récompenses qui leurs étaient remises (Bracchi 2005, Tabali 2009).

iii. Calendriers des études

Les dates de réalisation des études se distribuaient de manière assez régulière dans le temps (cf. figure 6). La plus ancienne était Bracchi 2005 de 1999 à 2001 et la plus récente Humbert 2018 qui s’étendait de 2014 à 2016.

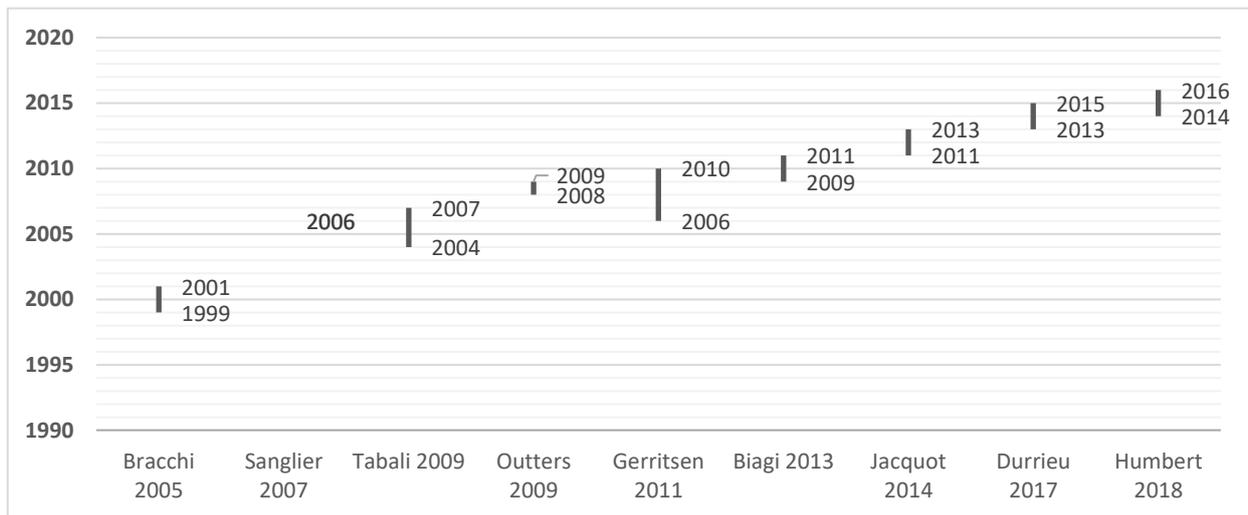


Figure 6 Années de début et de fin de réalisation des études incluses.

Seule 1 étude sur les 9 sélectionnées ne durait que quelques mois (Sanglier 2007 : 3 mois). Les autres études duraient minimum 18 mois. 2 études duraient 3 ans (Durrieu

2017, Biagi 2013). Tabali 2009 a duré quasiment 4 ans. L'étude la plus longue était Gerritsen 2011 qui s'est étendue sur 5 ans.

La majorité des études incluses (5/9) consistaient en une formation ponctuelle associée à un ou plusieurs rappels :

- Outters 2009 : envoi ponctuel d'une fiche d'information suivi d'un appel téléphonique 1 mois après l'envoi.
- Bracchi 2005 : envoi ponctuel d'une fiche d'information. Un retour d'information était envoyé après la fin de la première phase de l'étude (délai non spécifié).
- Humbert 2018 : envoi ponctuel d'un courriel promotionnel suivie d'une relance par courriel 1 an après.
- Sanglier 2007 : envoi ponctuel d'une fiche d'information suivi d'un rappel mensuel par courriel soit 2 rappels sur la durée de l'étude.
- Tabali 2009 : formation en tête-à-tête d'1h30 suivi d'un contact téléphonique réalisé 2 semaines après la formation.

Jacquot 2014 consistait aussi en une information ponctuelle par courrier mais sans rappel ultérieur.

Les 3 études restantes étalaient leurs interventions sur plusieurs mois :

- Biagi 2013 : envoi mensuel d'un bulletin d'information pendant 10 mois.
- Durrieu 2017 : un premier rendez-vous était suivi d'une intervention mensuelle par l'ARC pendant 11 mois.
- Gerritsen 2011 : formation sur 2 ans dans le cadre des études de médecine.

e- Taux de participation

Le taux de participation n'a pu être évalué que pour l'enquête de cohorte de Gerritsen 2011. Il était de 93.8% pour le groupe ayant reçu la formation magistrale, et de 98.4% pour le groupe ayant reçu la formation pratique.

f- Biais

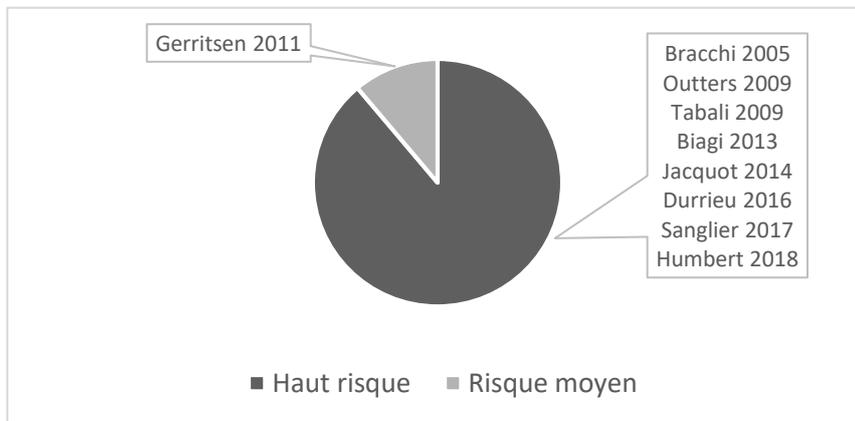


Figure 7 Risque de biais des études incluses

Aucune des études incluses ne présentait un faible risque de biais (cf. figure 7). 8 des 9 études incluses présentaient un haut risque de biais. Seule Gerritsen 2011 présentait un risque moyen de biais.

3- Paramètres mesurés

a- Déclarations à la pharmacovigilance

Toutes les études incluses ont montré que les interventions proposées avaient permis d'augmenter le nombre de DPV soumises par les MG (cf. tableau 4).

Il n'a pas été possible de convertir les résultats de Sanglier 2007 en DPV/mois faute de données. Les résultats de l'étude ont donc été exprimés en DPV/MG afin d'en extraire un Fx.

La stratégie *fiche simplifiée* de Sanglier 2007 a engrangé une augmentation des DPV entre le groupe ayant reçu l'intervention et le groupe ne l'ayant pas reçu (Fx = 57.7).

Etude	Type d'étude		Résultats	Fx
Bracchi 2005	Ici/Ailleurs	Groupe contrôle	Avant intervention : 722DPV/12mois soit 60,17DPV/mois Après intervention : 1123DPV/12mois soit 93,58DPV/mois Augmentation de 33,41DPV/mois	2,3
		Groupe intervention	Avant intervention : 717DPV/12mois soit 59,75DPV/mois Après intervention : 1658DPV/12mois soit 138,17DPV/mois Augmentation de 78,42DPV/mois	
Durrieu 2017	Série chronologique	Avant intervention	2013 : 308DPV/12mois 2014 : 287DPV/12mois Au total 595DPV/24mois soit 24,79DPV/mois	2,4
		Après intervention	700DPV/12mois soit 58,33DPV/mois	
Tabali 2009	Série chronologique	Avant intervention	116DPV/21mois soit 5,52DPV/mois	2,5
		Après intervention	288DPV/21mois soit 13,71DPV/mois	
Gerritsen 2011	Enquête de cohorte	Groupe cours magistral	12DPV/43mois soit 0,28DPV/mois	3,0
		Groupe formation pratique	32DPV/38mois soit 0,84DPV/mois	
Biagi 2013	Série chronologique contrôlée	Avant intervention	Groupe contrôle : 94DPV/9mois soit 10,44DPV/mois Groupe intervention : 3DPV/9mois soit 0,33DPV/mois	Groupe contrôle : 0,75 Groupe intervention : 3,0
		Après intervention	Groupe contrôle : 70DPV/9mois soit 7,78DPV/mois Groupe intervention : 9DPV/9mois soit 1DPV/mois	

Tableau 4 Fx des études incluses et détail du calcul pour la conversion des résultats en DPV/mois.

Etude	Type d'étude		Résultats	Fx
Humbert 2018	Avant/Après	Avant intervention	34DPV/12mois soit 2,83DPV/mois	4,2
		Après intervention	153DPV/13mois soit 11,77DPV/mois	
Outters 2009	Avant/Après	Avant intervention	1DPV/10mois soit 0,1DPV/mois	6,7
		Après intervention	4DPV/6mois soit 0,67DPV/mois	
Jacquot 2014	Avant/Après	Avant intervention	15DPV/12mois soit 1,25DPV/mois	8,7
		Après intervention	131DPV/12mois soit 10,92DPV/mois	

Tableau 4 (suite) Fx des études incluses et détail du calcul pour la conversion des résultats en DPV/mois.

b- Evaluation de la persistance des effets de la stratégie mise en place

2 études (Biagi 2013 et Tabali 2009) sur les 9 incluses se sont intéressées à l'évolution des DPV à distance de la mise en place de l'intervention (cf. tableau 5).

Etude	Evolution à 1 an
Tabali 2009	Diminution du nombre de DPV
Biagi 2013	Diminution du nombre de DPV

Tableau 5 Evaluation de la persistance des effets de la stratégie mise en place

Biagi 2013, qui évaluait l'impact de l'envoi mensuel d'un bulletin d'information pendant 10 mois, a aussi comparé le nombre de DPV pendant et après la fin de l'intervention. De 9DPV/9mois (1DPV/mois) de Mars à Novembre 2010 (temps d'intervention) les signalements sont descendus à 6DPV/9mois (0,67DPV/mois) de Mars à Novembre 2011 (1 an après la fin de l'intervention), soit $F_x=0.67$. Cette diminution a eu lieu alors même que les DPV augmentaient dans les régions témoins : de 70DPV/9mois (7,78DPV/mois) à 98DPV/9mois (10,89DPV/mois) soit $F_x=1.4$.

Tabali 2009, qui était une intervention ponctuelle, a étudié l'évolution des médianes de DPV. Pour cela, l'année qui a suivi l'intervention a été divisée en 5 périodes de 4 mois. La première période était celle qui présentait la médiane la plus élevée à 21.5 (IIQ [16.25 ;24.50]). Les médianes des 3 périodes suivantes étaient proches les unes des autres et enregistraient une diminution par rapport à la première, respectivement 14.00 (IIQ [10.50; 16.00]), 14.50 (IIQ [12.50; 20.25]) et 15.5 (IIQ [11.25; 19.75]). Contrairement aux 4 premières périodes, la dernière période (médiane : 8.00 (IIQ [2.75; 8.75]), en nette diminution, ne représentait pas une augmentation significative par rapport à la médiane pré-intervention.

c- Evaluation de l'impact de l'intervention sur le nombre de médecins généralistes qui déclarent à la pharmacovigilance

5 études se sont intéressées au nombre de MG qui déclaraient à la PV (Bracchi 2005, Sanglier 2007, Gerritsen 2011, Biagi 2013, Humbert 2018).

3 études ont mesuré l'évolution du pourcentage de MG inclus qui déclaraient à la PV avant et après intervention (Bracchi 2005, Biagi 2013 et Humbert 2018) (cf. figure 8). Les 3 ont montré une augmentation du pourcentage de MG déclarant à la PV.

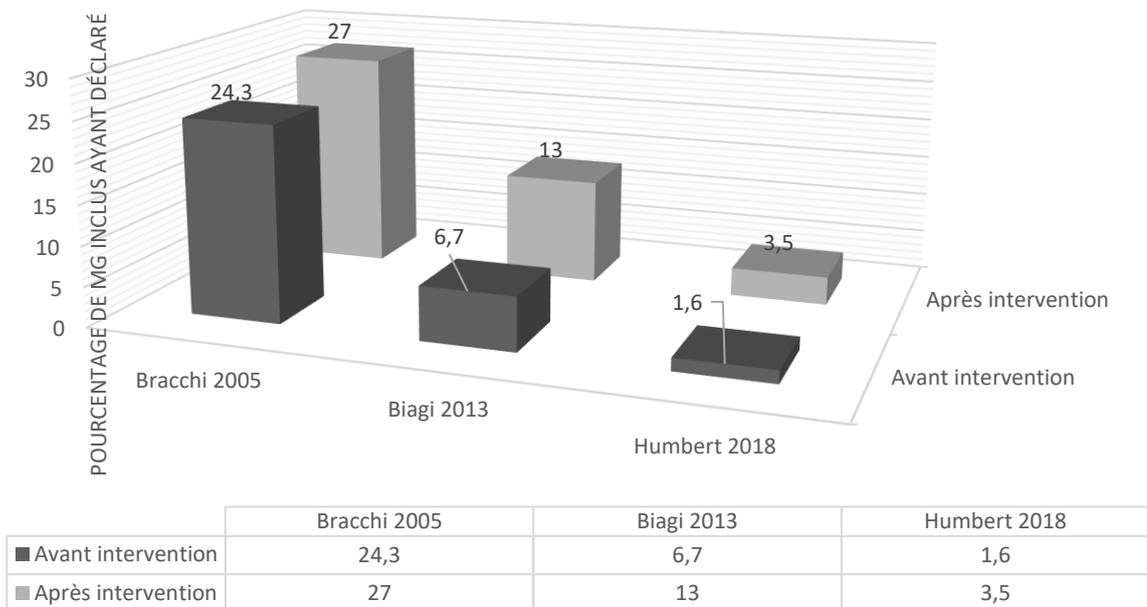


Figure 8 Evolution, avant et après intervention, du pourcentage de MG inclus qui déclarent à la PV

2 études ont comparé l'évolution du pourcentage de MG inclus déclarant à la PV entre 2 groupes distincts. Sanglier 2007 a rapporté un pourcentage plus élevé dans le groupe intervention (22.4% versus 0.66% pour le groupe témoin). Gerritsen 2011 a rapporté un pourcentage plus élevé dans le groupe formation pratique (19.3% versus 8.1% dans le groupe cours magistral).

Parmi les 5 études précitées, 3 ont évalué le nombre de MG qui, sur la durée de l'étude, n'émettaient leur première déclaration qu'après intervention (Bracchi 2005, Sanglier 2007 et Humbert 2018). Le pourcentage de ces MG *primo-déclarants* était respectivement de 41.7%, 48.9% et 39.4%.

Bracchi 2005 a tenté d'évaluer si l'effet de l'intervention perdurait dans le temps à travers l'évolution du nombre de MG déclarants. De Mars 1999 à Avril 2000 (période contrôle) ils étaient 116, *versus* 126 de Mars 2000 à Avril 2001 (période suivant l'intervention). Ce chiffre s'est maintenu l'année qui a suivi avec 135 MG déclarants à la PV.

d- Evaluation de la qualité des déclarations à la pharmacovigilance

5 études sur les 9 incluses (Bracchi 2005, Tabali 2009, Gerritsen 2011, Biagi 2013 et Humbert 2018), ont évalué l'impact des interventions étudiées sur la qualité des DPV. La méthode d'évaluation des DPV n'était pas la même pour toutes les études.

2 études (Humbert 2018 et Gerritsen 2011) ont utilisé un système de critères majeurs et critères mineurs pour évaluer si les DPV étaient bien renseignées.

Humbert 2018 s'est appuyé sur 5 critères obligatoires (identification du patient, âge, sexe, EIM, médicament suspecté) et 4 critères optionnels (anamnèse, traitements concomitants, évolution de la symptomatologie, résultats des examens complémentaires). Les DPV étaient bien renseignées si tous les critères étaient remplis, partiellement renseignées si 5 critères majeurs et 3 critères mineurs étaient renseignés. Toutes les autres combinaisons correspondaient à une DPV mal renseignée.

Gerritsen 2011 s'est appuyée sur 3 critères majeurs (caractéristiques du patient et de ses symptômes, évolution de la symptomatologie, indication des délais de survenue des symptômes par rapport à la prise médicamenteuse) et 3 critères mineurs (autre cause possible explicitée, réalisation d'une épreuve de réintroduction du médicament, traitements concomitants). Les DPV étaient bien renseignées si les 3 critères majeurs

étaient remplis, partiellement renseignées si 2 critères majeurs et 1 critère mineur étaient remplis. Toutes les autres combinaisons correspondaient à une DPV mal renseignée.

Tabali 2009 n'avait qu'une liste de 20 critères obligatoires. Les DPV étaient évaluées par leur complétude, et elles étaient considérées complètes si les 20 items étaient remplis.

Bracchi 2005 s'est appuyé sur les consignes d'évaluation de la qualité des DPV émises par le comité de sécurité des médicaments du Royaume-Unis (*Committee on Safety of Medicines*). Les DPV y étaient classées comme recevables ou non recevables.

Biagi 2013 a recherché la présence des items nécessaire à l'établissement du lien de causalité EIM/médicament tels que décrits par le *Naranjo and World Health Organization algorithms*.

2 études quasi-expérimentales (Bracchi 2005 et Tabali 2009) sur les 4 évaluant la qualité des DPV ont montré une augmentation du nombre de DPV bien renseignées (cf. tableau 6).

Biagi 2013 a montré que la qualité des études n'était pas impactée par l'augmentation du nombre de DPV sans détail chiffré de cette affirmation.

Humbert 2018, a montré que la fiche simplifiée avait entraîné une diminution du nombre de DPV bien renseignées, de 38% à 25%.

L'enquête de cohorte Gerritsen 2011 a montré que la qualité des DPV était plus élevée dans le groupe qui avait reçu la formation de PV pratique, par opposition à celui qui avait reçu le cours magistral, 87.5% *versus* 58.3% (OR 5.2 [1.1-23.6]).

A noter que Sanglier 2007 n'a pas cherché à démontrer une augmentation ou une diminution du nombre de DPV bien renseignées. L'étude a seulement donné la mesure de ces dernières sur les 3 mois d'études, 87%. La méthode d'évaluation de la qualité des DPV n'y était pas détaillée.

Etude	Qualité des DPV (en % de DPV bien renseignées)	Remarques
Bracchi 2005	Augmentation de 71.4% à 87%	A 1 an de l'étude la qualité des DPV diminue à 75.5%
Tabali 2009	Augmentation de 80.3% à 90.7%	
Gerritsen 2011	Groupe cours : 58.3% Groupe pratique : 87.5%	OR 5.2 (95% IC 1.1-23.6)
Humbert 2018	Diminution de 38% à 25%	

Tableau 6 Evaluation de l'impact de l'intervention sur la qualité des DPV

DISCUSSION

1- Principaux résultats

Nous avons inclus 9 travaux de recherche dans notre étude, 2 thèses et 7 articles. Tous concernaient notre objectif principal, évaluer une stratégie cherchant à augmenter le nombre de DPV des MG. Ces 9 études représentaient 8178 MG qui exerçaient tous dans l'UE. Toutes les études incluses, sauf une (Gerritsen 2011), présentaient un risque élevé de biais.

Les résultats obtenus sont peu significatifs, la majorité des études incluses étant quasi-expérimentales. Toutes les études ont montré une augmentation des DPV. Cette tendance nette indique qu'il est possible d'agir sur le comportement des MG afin de stimuler leurs DPV. Ces résultats sont en accord avec 2 autres revues de la littérature sur le même thème. Gonzalez-Gonzalez et al. (10) avaient revu des articles qui étudiaient l'impact des stratégies sur les DPV émises par tous les professionnels de santé. Pagotto et al. (9) avaient réalisé une revue des stratégies cherchant à augmenter les déclarations d'évènements indésirables de soins par tous les professionnels de santé exerçant en institution. Ces 2 revues avaient conclu à l'efficacité des stratégies sur l'augmentation du nombre de DPV. Les stratégies couplées entre elles étaient plus efficaces.

Le Fx minimum retrouvé était de 2,3 (Bracchi 2005). Il s'élevait à 3 dans l'étude de Gerritsen 2011, enquête de cohorte et seule étude incluse à présenter un risque moyen de biais. Le plus élevé était un Fx de 8,7 dans Jacquot 2014. L'écart important entre les Fx pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des modes opératoires de nos études. Nous avons constaté de grandes variabilités dans le nombre de participants (de quelques centaines à plusieurs milliers), les modes de recrutement et les durées d'études (de quelques mois à plusieurs années).

Notre étude a revu 7 stratégies différentes : la formation, l'information, la récompense, l'informatisation, la simplification de la fiche de déclaration, l'obligation de déclaration, et la visite d'un ARC. 5 études ont analysé l'association de plusieurs stratégies (Bracchi 2005, Sanglier 2007, Tabali 2009, Durrieu 2017 et Humbert 2018). Seules 3 études ont appliqué une stratégie qui s'étendait dans le temps (Biagi 2013, Gerritsen 2011 et Durrieu 2017), les autres étaient des contacts ponctuels (parfois avec rappel téléphonique ou écrit). La faible puissance des études incluses n'a pas permis de conclure à une plus grande efficacité d'une stratégie par rapport à une autre.

Selon nous, ces stratégies ont adressé 2 des 7 péchés d'Inman, la passivité et la méconnaissance. Les stratégies par formation et information qui s'attaquaient à la méconnaissance comprenaient sûrement une part d'action sur l'incertitude. Les études incluses ne se sont pas attachées à agir sur les croyances erronées que sont la complaisance, la peur et la culpabilité, ni sur des comportements tel que l'ambition. Ce résultat est en accord avec l'étude de Gonzalez-Gonzalez et al (10).

Les 2 études (Tabali 2009 et Biagi 2013) qui ont évalué l'action du temps sur l'impact des stratégies mises en place ont montré que les DPV avaient tendance à diminuer à distance de l'intervention. Dans ce cas nous n'avons pas pu établir si ce résultat était en accord ou non avec la littérature. Il semble que l'impact des interventions dans le temps n'ait pas été suffisamment étudié pour conclure (71).

5 des 9 études incluses ont tenté d'évaluer l'influence des stratégies mises en place sur la qualité des DPV (Bracchi 2005, Tabali 2009 Gerritsen 2011, Biagi 2013 et Humbert 2018). Biagi 2013 a montré que la qualité des études n'était pas impactée par l'augmentation du nombre de DPV sans détail chiffré de cette affirmation. Bracchi 2005 et Tabali 2009 ont montré une amélioration de la qualité des DPV après intervention alors qu'Humbert 2018 en montrait la diminution. Biagi 2013, Humbert 2018, Tabali 2009 et Gerritsen 2011 ont évalué la qualité des DPV à travers leur complétude. Aucune des méthodes évaluant la complétude n'était identique. Bracchi 2005 s'est appuyé sur l'évaluation recommandée par un comité national sans en

détailler le contenu. Ces modes d'évaluation divergents n'ont pas permis de conclure quant à l'efficacité d'une stratégie plutôt qu'une autre sur la qualité des DPV.

Les interventions ont augmenté le nombre de MG déclarant à la PV dans les 5 études qui ont mesuré ce paramètre. Bien que les résultats ne soient pas significatifs, cette tendance nous paraît être sans équivoque quant à l'intérêt d'interventions sur le nombre de MG investis dans la déclaration d'EIM.

2- Limites de l'étude

a- Limites méthodologiques

Afin de nous assurer que notre recherche était la plus approfondie et complète possible, nous avons eu recours à une documentaliste de l'UFR Santé de l'Université de Rouen. Il a alors été décidé d'utiliser 5 bases de données pour la recherche de travaux à inclure dans notre étude. Cette recherche n'a pas échappé à un biais de sélection, et cela malgré la rédaction d'une grille de sélection des articles et la sollicitation de plusieurs relecteurs pour l'inclusion des titres. L'inclusion d'un article par la méthode *snowball* sous-tend que d'autres travaux n'ont peut-être pas été relevés par notre recherche documentaire. La méthode *snowball* a aussi mis en lumière de nombreux articles sur la PV qui étaient issus de pays à faibles ou moyens revenus (selon la classification de la banque mondiale (72)). Ces travaux, malgré leur pertinence, n'étaient pas apparus dans notre recherche documentaire. Nous pouvons nous interroger quant à une sous-représentation des études issues de ces pays dans les bases de données étudiées.

Pour maximiser l'inclusion d'études, le filtre de langue n'a pas été appliqué lors de la recherche documentaire. Les langues ne sont apparues que dans la grille de sélection des titres. Aucun article n'a été exclu parce qu'il n'était pas rédigé dans l'une des 3 langues admises (anglais, espagnol et français).

Lors de la sélection des études, l'inclusion ou l'exclusion d'aucun article n'a été source de doute entre les examinateurs. La grille de sélection était suffisamment claire et détaillée.

Notre étude présente un biais de publication et un biais de publication des résultats. Le biais de publication adresse le fait que les études ayant des résultats significatifs sont plus souvent publiées que celles dont les résultats ne le sont pas. Cette absence de publication de résultats non significatifs peut intervenir au sein même d'une étude lorsque les auteurs décident de ne publier que des résultats significatifs dans leur article (c'est le biais de publication des résultats) (73). A titre d'exemple nous avons connaissance d'une application mobile qui a été testé par le CRPV de Toulouse (69). Nous avons contacté ce centre qui nous a indiqué recevoir moins de 5% de DPV par ce moyen de déclaration. Ce résultat est faible par rapport aux autres moyens à disposition. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'impact, à priori peu significatif, de ce moyen de déclaration sur les DPV des MG.

La qualité des articles inclus a été évaluée en fonction de leurs biais. Cette méthode est celle recommandée par PRISMA. Cependant, contrairement aux recommandations PRISMA, nous n'avons pas cartographié tous les biais que chaque étude présentait. L'absence d'un deuxième relecteur pour cette tâche nous a contraint à préférer attribuer le risque de biais de manière plus objective. Face à des études majoritairement quasi-expérimentales dont le risque de biais était d'emblée connu, nous nous sommes appuyées sur les schémas d'étude pour l'attribution des biais.

Pour l'extraction des données, la grille PRISMA recommande qu'au moins 2 examinateurs soit sollicités, et cela afin d'éviter des erreurs d'extraction qui conduiraient à des données non retranscrites ou mal retranscrites. Cette partie du travail n'a été réalisée que par 1 examinateur, et malgré toute l'attention portée à notre étude, elle pourrait être sujette à erreurs.

Notre revue de la littérature a inclus les articles publiés uniquement à partir de l'année 1995. Cette année est celle de la création de l'EMA et de la promulgation du décret du 14 Mars 1995. Nous avons considéré 1995 comme l'année de fondation de la PV

moderne nationale et européenne. Ce choix subjectif a pu être responsable de l'exclusion d'études pertinentes.

Le choix des péchés d'Inman adressés par chaque stratégie a été réalisé par 1 seul examinateur. De même que pour la décision du risque de biais d'un article et l'extraction des données, cette attribution subjective aurait bénéficié de plus d'objectivité en la présence d'un deuxième examinateur.

b- Limite des études sélectionnées

Le risque de biais élevé des études incluses ne nous a pas permis de conclure quant à la meilleure efficacité d'une stratégie par rapport à une autre. Nous n'avons pu que témoigner d'une tendance à l'amélioration. Limiter le risque de biais permettrait d'obtenir des études aux résultats plus fiables. A titre d'exemple, nous n'avons que 2 études menées face à un groupe contrôle (Gerritsen 2011 et Bracchi 2005). Nous savons pourtant que des facteurs externes (attention médiatique, scandale médicamenteux) peuvent influencer le nombre de DPV émises par les professionnels de santé (74). Sans groupe contrôle il n'est pas possible d'évaluer si l'augmentation des DPV est liée à la stratégie testée ou à un de ces facteurs externes.

Une des études que nous avons incluse (Sanglier 2007) n'avait pas pour objectif principal l'étude du nombre d'augmentation des DPV. Le titre de cette étude comportait d'ailleurs la mention « étude descriptive ». L'étude avait néanmoins analysé le nombre de DPV avant et après intervention. Nous avons choisi, par consensus, de l'inclure. La mesure des DPV n'étant pas l'objectif principal, l'étude de ces chiffres s'est faite sur une durée courte (3 mois alors que tous les travaux inclus, étaient au minimum de 18 mois). Ce biais de confusion s'ajoutait au risque élevé de biais déjà attribué du fait de son schéma d'étude.

Notre revue a une faible représentativité internationale. Tous les travaux inclus ont eu lieu en Europe. Cela pourrait s'expliquer par une tradition de PV plus ancienne dans les pays retrouvés dans notre étude. En 1986, la France était le 22^{ème} pays à intégrer

l'UMC (75). Le Royaume-Unis, les Pays-Bas, l'Italie et l'Allemagne faisaient déjà parti du programme depuis plusieurs années. Parmi les 22 pays membres en 1986, aucun n'était Sud-Américain ni Africain et seuls 2 étaient Asiatiques. Les pays de ces continents ont intégré l'UMC plus tard. Leurs activités de PV sont plus récentes et leurs études sur le sujet sont, à ce jour, probablement moins nombreuses.

Les 7 stratégies mises en évidence par notre étude ne représentent pas la totalité des stratégies déjà utilisées pour tenter d'améliorer les pratiques des professionnels de santé. D'autres stratégies peuvent encore être mises à l'épreuve et évaluées. La revue de littérature d'Oxman et al. (76) publiée en 1995 a étudié l'impact d'une dizaine de stratégies différentes sur le comportement des professionnels de santé. Parmi celles qui ne sont pas représentées dans notre étude, citons l'intervention d'un pair reconnu comme expert dans sa branche ou les interventions médiées par les patients (par exemple tester l'impact de la formation à la PV des patients sur les DPV de leurs médecins).

La méthode d'évaluation de la qualité des DPV par leur complétude était hétérogène. Nous n'avons donc pas pu conclure à l'utilité des interventions sur la qualité des DPV. L'analyse de la complétude d'une DPV pour évaluer sa qualité est indispensable. Cependant elle n'est pas suffisante. Certains auteurs indiquent que la qualité d'une DPV dépend, en plus, de 3 autres données (77) :

- la plausibilité de causalité du médicament dénoncé,
- l'apport scientifique de la déclaration par rapport aux connaissances du moment,
- la pertinence clinique du cas signalé, c'est-à-dire le niveau d'engagement de soins nécessaires à résoudre l'effet indésirable. Une diarrhée glairo-sanglante chronique serait, par exemple, considérée comme plus pertinente qu'un épisode unique de selles liquides

3- Perspectives

Nous avons montré que les interventions étaient efficaces sur l'augmentation du nombre de DPV des MG. Le plus petit Fx de notre étude représenterait 2 fois plus de DPV par les MG. Uniquement à l'échelle de la France cela les augmenterait à près de 8000 si l'on se basait sur les chiffres de 2016 (28). Une telle augmentation, bien que minime, rapportée aux pays dont la PV est déjà développée serait un apport conséquent à la sécurité des médicaments.

Pour les pays dont la PV est en cours de développement, nous pouvons espérer que leur contribution à VigiBase atteigne celle des pays qui déclarent plus. En 2012, J.Srba (27) a montré que les pays qui affichaient les plus hauts taux de DPV présentaient certaines dispositions communes. Il serait utile de les appliquer systématiquement aux pays à taux plus faible de DPV. Parmi ces dispositions citons l'influence positive sur le nombre de DPV de la présence de CRPV et de leurs mesures éducatives, de la simplicité du système de DPV, et des campagnes d'informations publiques sur les EIM. L'obligation légale de DPV et l'existence d'un signalement par les patients n'étaient pas corrélées aux hauts taux de DPV dans les pays étudiés.

Sanglier 2007 et Humbert 2018 ont travaillé sur une stratégie cherchant à simplifier les fiches de DPV. Humbert 2018 a été réalisé avant l'activation du site www.signalementsante.gouv.fr. Ce nouveau site semble avoir pris en compte l'importance d'une fiche simplifiée de déclaration. Actuellement son formulaire comporte 32 items à compléter, dont 16 obligatoires. Ce nombre, nettement inférieur à celui d'une étude de Singh et al. (78) en 2012, témoigne de l'effort fait par les autorités sur ce point. Singh et al. tentaient d'harmoniser les formulaires de DPV de 13 pays différents. 77 items avaient été comptabilisés sur tous ces formulaires, seuls 13 étaient communs à tous. Cette hétérogénéité dans les fiches de DPV est toujours d'actualité. A ce jour il existe une fiche unique de déclaration pour les TAMM qui déclarent à la WHO et pour les CRPV qui transmettent à l'EMA. Aucune fiche unique de DPV n'existe pour les professionnels de santé. L'UMC a seulement publié une aide à la création d'une fiche de DPV (79). Une harmonisation des fiches de DPV à

compléter par les professionnels de santé permettrait pourtant de limiter les mauvaises interprétations des données au risque d'en fausser les conclusions.

Comme pour la stratégie de Sanglier 2007 et Humbert 2018, la stratégie efficace de Biagi 2013 (envoi régulier de bulletins d'informations aux MG) est déjà active en France. Nous dénombrons au moins 12 CRPV français, dont le CRPV de Rouen, qui émettent régulièrement des bulletins de PV aux MG et autres professionnels de santé qui exercent sur leur territoire. Cette stratégie peu coûteuse et facilement distribuée mériterait d'être appliquée dans tous les CRPV appartenant aux pays participants au programme de PV de l'UMC.

Une étude s'est intéressée à l'obligation de déclarer les EIM des médicaments génériques à la PV (Jacquot 2014). Les chiffres de cette étude tendent vers une augmentation des DPV des MG mais elle ne pourrait pas s'appliquer à tous les pays. Pour étayer cette affirmation nous avons contacté le Dr M-R. Cardona Cuellar (docteur en médecine en Bolivie), le Dr J.Potter (docteur en médecine en Australie), le Dr A.Streiff (docteur en médecine au Etats-Unis) et le Dr I.Henriques (docteur en médecine au Portugal). Tous nous ont confirmé qu'au vu de leur système de santé cette stratégie ne pourrait pas être implémentée dans leur pays. Au vu de l'efficacité de cette étude, nous avons contacté l'auteur pour savoir la suite qui avait été donné à cette expérience. Il n'y a eu aucun rappel concernant cette obligation. Il n'y a pas eu de conséquences connues en cas d'absence d'adhésion à cette obligation. Aucune suite connue n'a été donné par la CRAM à ce projet qui est resté une initiative régionale isolée. Les perspectives d'application de cette obligation semblent fines au vu de la logistique nécessaire pour contrôler les ordonnances.

L'étude Gerritsen 2011 a montré qu'une formation pratique des étudiants augmenterait le nombre de DPV par rapport à une formation par conférence. Or une revue de la littérature (80), publiée en 2018, a conclu que la méthode la plus étudiée chez les étudiants des professions de santé était la formation à la PV par conférence. Cette étude a aussi indiqué que les étudiants jugeaient les formations pratiques plus utiles

et qu'ils estimaient ne pas recevoir suffisamment de formation sur la pharmacovigilance. Une autre étude issue du centre Lareb (81), centre de rattachement de l'auteur Gerritsen, a poursuivi la recherche sur la formation pratique des étudiants à la PV. Les connaissances des étudiants sur la PV ont augmenté de manière significative ($p < 0.005$). Les étudiants déclaraient aussi avoir l'intention de soumettre des DPV dans leur pratique future. La méthode étudiée au centre Lareb était simple d'application et mériterait, selon nous, d'être évaluée dans d'autres centres.

Dans son étude, Gerritsen 2011 n'a donné que le total de DPV sur les 4 années de suivi sans détailler le nombre de DPV par an. Il n'est donc pas possible de conclure à un effet très intense uniquement sur les premiers temps de surveillance ou à un effet constant dans le temps. Plus d'informations sur l'efficacité d'un tel enseignement seraient obtenues en détaillant le nombre de DPV par année de suivi.

Nous avons contacté le CRPV de Toulouse à l'origine de l'étude Durrieu 2017 qui évaluait l'impact de visites d'ARC. A ce jour, le centre compte 4 ARC actifs auprès des médecins. 1 ARC sur ces 4 est dédié à la médecine générale. Le financement de ce poste dans la région a été prolongé de 2 ans devant l'efficacité de la méthode. Le réseau pharmacoMIP-MG (pharmacovigilance Midi-Pyrénées Médecine Générale) comptait 133 MG lors de la mise en place du réseau. Ils sont aujourd'hui 180 MG à l'avoir intégré. Un poste similaire serait en cours d'ouverture à Montpellier (34), preuve que cette stratégie efficace pourrait être implantée au niveau national.

L'étude de la récompense par crédit de formation de Bracchi 2005 pourrait être une stratégie implantable en France dans le cadre du développement professionnel continu (DPC). Cette obligation légale n'est pas sanctionnée si elle n'est pas honorée, mais rémunérée lorsqu'elle l'est. Ainsi, tout comme Bracchi 2005, l'on pourrait envisager qu'un nombre prédéfini de DPV aurait une contrepartie en heures de DPC. Cela d'autant plus que le retour d'information des CRPV concernant un EIM suspecté peut constituer un apprentissage.

Nous avons étudié l'impact des stratégies qui cherchaient à augmenter le nombre de DPV émises par les MG. La revue de littérature d'Oxman et al. (76) précédemment citée a montré que les interventions couplant plusieurs stratégies étaient les plus efficaces. Malgré cela leur impact sur la modification du comportement des professionnels de santé restait limité. Dans ce contexte, et au vu de l'ampleur de la sous déclaration, des alternatives aux DPV ont été étudiées. Tomlin et al. (82) ont rétrospectivement étudié les dossiers informatisés de 338 931 patients ayant consulté des structures de soins primaires en Nouvelle-Zélande entre 2002 et 2007. Sur les 4 811 561 prescriptions émises, 30 000 EIM ont pu être mis en évidence. Une autre étude (83) avait automatisé la recherche d'EIM par l'analyse des résultats biologiques de patients hospitalisés. Cette étude avait mis en évidence des EIM chez 17% des patients étudiés. La méthode par DPV par les professionnels de santé chez ces mêmes patients n'en avait détecté que chez 4.5%. Avec l'informatisation des dossiers médicaux aux cabinets des MG, nous pourrions imaginer des logiciels équipés de détection automatique des EIM qui s'auto-rempliraient. Un logiciel remplissant automatiquement des DPV a déjà été réalisé en 2009 (84). Enfin, une revue systématique de littérature (85) a cherché à évaluer l'intérêt de rechercher des alertes de PV dans les réseaux sociaux. Cette méthode n'a pas montré d'intérêt pour la détection et le signalement d'EIM.

CONCLUSION

De 1995 à 2019, 9 études ont mesuré l'impact de stratégies sur le nombre de DPV des MG. Les stratégies étudiées ont été la formation, l'information, la récompense, l'informatisation, la simplification de la fiche de déclaration, l'obligation de déclaration, et la visite d'un ARC. Bien que les résultats des études soient peu significatifs et hétérogènes, toutes ont montré une augmentation du nombre de DPV. Il nous est difficile de conclure quant à la plus grande efficacité d'une intervention par rapport à une autre. Nous pouvons néanmoins avancer, littérature à l'appui, que les interventions s'étalant dans le temps et celles couplant plusieurs stratégies entre elles sont les plus efficaces. Certaines stratégies sont, depuis la publication des études, appliquées à grande échelle en France. Ces stratégies sont la simplification et l'informatisation de la fiche de DPV et l'émission régulière de bulletins d'informations de PV. D'autres stratégies, comme la visite d'ARC aux cabinets des MG, sont appliquées à plus petite échelle et mériteraient d'être étendues. Afin de favoriser l'implémentation à grande échelle de la visite d'un ARC au cabinet des MG, une étude à forte puissance statistique de type randomisé et contrôlée qui évaluerait l'efficacité de cette méthode est nécessaire. La formation pratique à la PV des étudiants en médecine est aussi une stratégie qui mériterait plus d'attention et de mise en pratique.

Il est nécessaire de développer les systèmes de PV des pays qui ont rejoint le système de PV de l'OMS plus tardivement. Y mettre en place les mesures déjà reconnues comme efficaces dans les pays à hauts taux de DPV (implantation de CRPV, simplification du mode de DPV) alimentera d'autant plus les bases de données de PV.

L'augmentation du nombre de DPV sera vaine si elle se fait au détriment de leur qualité. La méthode d'évaluation de la qualité des DPV est souvent hétérogène, il faut qu'elle soit harmonisée. Cela permettrait de comparer la qualité des DPV d'une étude à une autre. Cette comparaison serait davantage simplifiée par la création d'une fiche de déclaration unique à destination des MG et des autres professionnels de santé. L'élaboration de cette fiche permettrait aussi de limiter les erreurs d'interprétations des données qu'elle recèle. Ces erreurs peuvent mener à des conclusions erronées sur le

lien de causalité médicament suspecté/EIM. L'UMC a réalisé un document d'aide à l'élaboration de formulaires de DPV sans aller jusqu'à la création d'une fiche unique. Une étude rassemblant des avis d'experts afin de réaliser cette fiche unique de DPV devrait être envisagée, suivie d'études qui mettraient cette fiche à l'épreuve dans plusieurs pays adhérant au système de PV de l'OMS.

La PV mondiale s'améliore, et chaque année l'UMC reçoit un nombre croissant de DPV (86). Malgré les actions pour augmenter le nombre de DPV des MG et les études sur ce sujet, il semble utopique d'espérer atteindre des niveaux de déclarations qui s'approcheraient du nombre d'EIM effectivement constatés. Se reposer uniquement sur ce mode de PV ne suffit pas, c'est pour cela que de nombreuses études cherchent de nouvelles méthodes de détection d'EIM. Il est nécessaire de continuer les recherches en ce sens afin de multiplier les sources de cas de pharmacovigilance pour une meilleure sécurité des médicaments. A l'ère du numérique, les cabinets de MG s'équipent de dossiers patients informatisés et les cartes vitales permettent d'accéder au dossier médical partagé des patients. Il faut poursuivre les études qui cherchent à mettre en place des logiciels capables de reconnaître des EIM au sein de ses dossiers et de remplir automatiquement des DPV.

La formation pratique à la PV des étudiants en médecine, l'automatisation des DPV et la visite d'ARC aux cabinets des MG sont autant d'initiatives qui, selon nous, doivent être appliquées pour favoriser la déclaration spontanée d'EIM à la PV par les MG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les Entreprises du Médicaments LEEM. Les essais cliniques en 10 questions [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/les-essais-cliniques-en-10-questions>
2. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials* [Internet]. 3 nov 2015 [cité 25 avr 2019];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632358/>
3. Autorisations - AMM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM>
4. 2016 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission [Internet]. 2016 [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/03/WC500224056.pdf
5. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
6. Conseil National de l'Ordre des Médecins. ATLAS DE LA DEMOGRAPHIE MEDICALE 2016. 2016;326.
7. ANSM. Bulletins des vigilances - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2016 [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Bulletins-des-vigilances>
8. Bloom BS. Effects of continuing medical education on improving physician clinical care and patient health: a review of systematic reviews. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005;21(3):380-5.
9. Pagotto C, Varallo F, Mastroianni P. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. *Int J Technol Assess Health Care.* oct 2013;29(4):410-7.
10. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro M, Figueiras A. Strategies to Improve Adverse Drug Reaction Reporting: A Critical and Systematic Review. *Drug Saf.* mai 2013;36(5):317-28.
11. Grange J-C. [A general practitioner's one year record of adverse drug reactions]. *Therapie.* juin 2012;67(3):237-42.
12. Michel P, Mosnier A, Dupie I, Quenon J-L, Brami J. Événements indésirables en médecine générale, enquête nationale en soins primaires. *Soins.* avr 2016;61(804):20-2.

13. l'Assurance Maladie. ameli.fr - Activité et prescriptions [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/activite-et-prescriptions/activite-des-medecins.php>
14. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. juin 2004;18(3):275-80.
15. Formica D, Sultana J, Cutroneo P, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 3 juill 2018;17(7):681-95.
16. Commission of the European Communities : Staff Working Document : Impact assesment of PV [Internet]. 2008 [cité 6 déc 2017]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf
17. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. sept 1988;38(3):203-15.
18. Veille et évaluation des risques sanitaires, La sécurité sanitaire (1990-2008). veille sanitaire, agences sanitaires, afssa, afsset, afssaps, invs, efs, abm, - Politiques publiques - repères - vie-publique.fr [Internet]. 2008 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/politiques-publiques/securite-sanitaire/veille-sanitaire/>
19. Rapport sur l'application de la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000244/index.shtml>
20. Toussaint B. Comment éviter les prochaines affaires Vioxx, conférence de presse du 20 Janvier 2005. *Prescrire*; 2005.
21. Enquête sur le MEDIATOR - IGAS - Inspection générale des affaires sociales [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162>
22. N° 3725 - Rapport de M. Arnaud Robinet sur le projet de loi , après engagement de la procédure accélérée, relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (n°3714) [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r3725.asp#P170_17117
23. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, ANSM - Accueil [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
24. Code de la santé publique - Article R5121-158. Code de la santé publique.
25. 2018 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. 2018;36.

26. UMC | VigiBase [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
27. Srba J, Descikova V, Vlcek J. Adverse drug reactions: analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007-2009. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2012;68(7):1057-63.
28. ANSM. Rapport d'activité 2016. ANSM; 2016.
29. selincro-PSUSA-00010120-201408-scientific conclusions grounds recommending variation.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/selincro-h-c-2583-psusa-00010120-201408-epar-scientific-conclusions-grounds-recommending-variation_en.pdf
30. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C, Varallo FR, Guimarães S de OP, et al. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP.* août 2014;48(4):739-47.
31. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* janv 2009;32(1):19-31.
32. List of All Journals Cited in PubMed® [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: https://www.nlm.nih.gov/bsd/serfile_addedinfo.html
33. About us | Cochrane [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cochrane.org/about-us>
34. Matthews T. LibGuides: Web of Science platform: Web of Science: Summary of Coverage [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <http://clarivate.libguides.com/webofscienceplatform/coverage>
35. Elsevier. Biomedical research – Embase | Elsevier [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
36. ABES : Catalogue Sudoc Public – Catalogue Sudoc public – Sudoc [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.abes.fr/Sudoc/Catalogue-Sudoc-public/Catalogue-Sudoc-Public>
37. Wohlin C. Guidelines for snowballing in systematic literature studies and a replication in software engineering. In: *Proceedings of the 18th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering - EASE '14* [Internet]. London, England, United Kingdom: ACM Press; 2014 [cité 30 mai 2019]. p. 1-10. Disponible sur: <http://dl.acm.org/citation.cfm?doid=2601248.2601268>
38. Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol.* mai 1996;41(5):434-5.
39. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses

of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000100.

40. HAS. Etat des lieux. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. [Internet]. 2013 avr [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
41. Bracchi RCG, Houghton J, Woods FJ, Thomas S, Smail SA, Routledge PA. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol.* août 2005;60(2):221-3.
42. Jacquot J, Bagheri H, Montastruc J-L. La notification d'effet indésirable au secours de l'ordonnance « non substituable » ! *Therapie.* juin 2014;69(3):259-61.
43. Gerritsen R, Faddegon H, Dijkers F, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Effectiveness of Pharmacovigilance Training of General Practitioners A Retrospective Cohort Study in the Netherlands Comparing Two Methods. *Drug Saf.* 2011;34(9):755-62.
44. Humbert X, Chretien B, Sassier M, Coquerel A, Alexandre J, Fedrizzi S. Evaluation of a new pharmacovigilance tool: simplified online reporting for general practitioners. *Sante Publique (Bucur).* avr 2018;30(2):225-32.
45. Durrieu G, Jacquot J, Baudrin D, Mege M, Rousseau V, Bagheri H, et al. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux. *Therapie.* juin 2017;72(3):351-5.
46. Sanglier J. La déclaration des effets indésirables médicamenteux en médecine générale: étude descriptive sur une période de trois mois évaluant l'intérêt d'une fiche de déclaration simplifiée [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté de Médecine; 2007.
47. Outters C. Un nouvel outil de notification des effets indésirables médicamenteux à destination des médecins généralistes en Midi-Pyrénées: www.medicéo.fr [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences médicales Rangueil; 2009.
48. 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.* févr 2013;69(2):237-44.
49. 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.* 31 juill 2009;9:274.
50. 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.* mai 2006;62(5):381-5.

51. Johansson M-L, 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.* mai 2009;65(5):511-4.
52. Johansson M, Hägg S, Wallerstedt S. 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.
53. Ateudjieu J, Stoll B, Nguetack-Tsague G, Tchangou C, Genton B. Vaccines safety; effect of supervision or SMS on reporting rates of adverse events following immunization (AEFI) with meningitis vaccine (MenAfriVac (TM)): A randomized controlled trial. *Vaccine.* 29 sept 2014;32(43):5662-8.
54. Figueiras A, Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA.* 6 sept 2006;296(9):1086-93.
55. 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.* févr 2015;38(2):189-96.
56. 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.* mai 2007;63(5):505-8.
57. Castel JM, Figueras A, Pedrós C, Laporte J-R, 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.
58. 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.* 1 août 2012;35(8):655-65.
59. Ferreira Herdeiro MT. Improving adverse drug reaction reporting in portuguese health professional : case-control studies and cluster-randomized trial. 2005.
60. Rossi Varallo F, Vera Z, Marta M, de Carvalho Mastroianni P. An approach to increase adverse drug events reports in Mercosur. *Afr J Pharm Pharmacol.* 8 déc 2015;9(45):1062-70.
61. Sanghavi D, Dhande P, Karandikar Yogita S, Sahasrabudhe R, Pandit Vijaya A. Impact of series of interventions on clinicians' awareness about pharmacovigilance system in Western India. *Asian J Pharm Clin Res.* 1 janv 2014;7:14-20.
62. Alshakka M, Badulla WFS. Pharmacovigilance: Our experience in Aden. *World J Pharm Sci.* 2018;6(11):57-61.

63. Santosh K, Tragulpiankit P, Gorsanam P, Edwards IR, Alam K. Strengthening the Pharmacovigilance Programme in Nepal. *Nepal J Epidemiol*. 30 mars 2013;3(1):230-5.
64. Shankar PR, Subish P, Mishra P, Dubey AK. Teaching pharmacovigilance to medical students and doctors. *Indian J Pharmacol*. 9 janv 2006;38(5):316.
65. Jeudy-Brosset B. Utilisation d'un module semi-automatique de déclaration des effets indésirables médicamenteux: une proposition pour simplifier la démarche du médecin généraliste [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences médicales Rangueil; 2014.
66. 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.
67. Finn B, Carlstedt BC. Reporting adverse drug reactions in an ambulatory care setting. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 déc 1995;52(23):2704-6.
68. Alharf A, Alqahtani N, Saeed G, Alshahrani A, Alshahrani M, Aljasser N, et al. Saudi Vigilance Program: Challenges and lessons learned. *Saudi Pharm J*. 1 mars 2018;26(3):388-95.
69. Montastruc F, Bagheri H, Lacroix I, Damase-Michel C, Chebane L, Rousseau V, et al. Adverse Drug Reaction Reports Received Through the Mobile App, VigiBIP®: A Comparison with Classical Methods of Reporting. *Drug Saf*. 2018;41(5):511-4.
70. Stoyanova V, Getov IN, Naseva EK, Lebanova HV, Grigorov EE. Physicians' knowledge and attitude towards adverse event reporting system and result to intervention--randomized nested trial among Bulgarian physicians. *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg*. août 2013;10(2):365-72.
71. Dombrowski SU, Campbell P, Frost H, Pollock A, McLellan J, MacGillivray S, et al. Interventions for sustained healthcare professional behaviour change: a protocol for an overview of reviews. *Syst Rev [Internet]*. 13 oct 2016 [cité 27 août 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064791/>
72. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
73. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. *PLoS ONE [Internet]*. 28 août 2008 [cité 27 août 2019];3(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2518111/>

74. Motola D, Vargiu A, Leone R, Conforti A, Moretti U, Vaccheri A, et al. Influence of regulatory measures on the rate of spontaneous adverse drug reaction reporting in Italy. *Drug Saf.* 2008;31(7):609-16.
75. UMC | WHO Programme Members [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/who-programme-members/>
76. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 15 nov 1995;153(10):1423-31.
77. Tuccori M, Giustarini G, Blandizzi C, Capogrosso-Sansone A, Rossi M, Gori G, et al. Quality of Adverse Drug Reaction (QADRA) reports: an algorithm to appraise the efficiency of spontaneous reporting systems in pharmacovigilance. *J Public Health.* août 2013;21(4):365-72.
78. Bhatt P, Singh A. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(3):228.
79. WHO U. The Form Of The Form [Internet]. 2014 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/media/1481/creating-adr-report.pdf>
80. Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, Richir MC, van Agtmael MA. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 2018;74(10):1235-48.
81. Schutte T, Tichelaar J, Reumerman MO, van Eekeren R, Rolfes L, van Puijenbroek EP, et al. Feasibility and Educational Value of a Student-Run Pharmacovigilance Programme: A Prospective Cohort Study. *Drug Saf.* 2017;40(5):409-18.
82. Tomlin A, Reith D, Dovey S, Tilyard M. Methods for retrospective detection of drug safety signals and adverse events in electronic general practice records. *Drug Saf.* 1 sept 2012;35(9):733-43.
83. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and Costs of Adverse Drug Reactions During Hospitalisation: Computerised Monitoring Versus Stimulated Spontaneous Reporting. *Drug Saf.* 2000;22(2):161-9.
84. Linder JA, Haas JS, Iyer A, Labuzetta MA, Ibara M, Celeste M, et al. Secondary use of electronic health record data: spontaneous triggered adverse drug event reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* déc 2010;19(12):1211-5.
85. Convertino I, Ferraro S, Blandizzi C, Tuccori M. The usefulness of listening social media for pharmacovigilance purposes: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* nov 2018;17(11):1081-93.

86. WHO U. Uppsala Monitoring Centre Annual Report July 2017 – June 2018 [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/annual-report-2018-web/page/1>

ANNEXES

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : [REDACTED] N° Local : [REDACTED] Centre de : ROUEN
 Dossier : Complet Type : Effet indésirable
 Date de notification : [REDACTED] /14 Date dernière information : [REDACTED] /14

PATIENT

Age : 38 ans Sexe : M Taille : Poids :
 Antécédent(s) : Toxicomanie (Pharmacodépendance)
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : G (Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
[REDACTED] /14	10048010	Syndrome de sevrage	Rétabli/résolu
[REDACTED] /14	10012727	Diarrhée	Rétabli/résolu
[REDACTED] /14	10014542	Vomissement	Rétabli/résolu

MEDICAMENT(S)

REVIA														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Décal surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			[REDACTED] /14	[REDACTED] /14	1 j		arrêt - 1	4	C3	S2	B3	I3	Interac- tion
Indication(s)														

METHADONE														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Décal surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL							D=		C2	S3	B3	I3	Interac- tion
Indication(s)														

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification

COMMENTAIRES

<p>Description du cas: Patient de 38 ans, sous Methadone depuis plusieurs années. Prise d'1 cp de REVIA vers [REDACTED] le [REDACTED] /2014. Hospitalisation pour syndrome de sevrage avec nausées, vomissements, douleur abdominale crampes et diarrhée li- quidienne. Le bilan hydro électrolytique montre une hypokaliémie nécessitant une supplémentation KCl 3g avec hydratation, Valium 10mg, Spasfon et Doliprane. Evolution favorable autorisant le retour à domicile.</p> <p>« sous réserve d'autres éléments d'investigation qui pourraient être effectuées dans le cadre de procédures juridiques ou amiables d'indemnisation ». Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 84/50, 24 jan- vier 1985 Publié dans : Thérapie 1985; 40 :111-8.</p> <p>Commentaires du notificateur : Antécédent du patient :</p>
--

utilisation dans l'alcoolodépendance.

[En savoir plus ...](#)

VOS CAS, VOS QUESTIONS

METHADONE, REVIA ... UN COCKTAIL A EVITER !

Ce mois-ci, vous nous avez rapporté le cas d'un homme de 38 ans, toxicomane sévère, traité par Methadone depuis plusieurs années. Le patient prend 1 comprimé de Revia (Naltrexone) et présente au décours immédiat un syndrome de sevrage marqué avec nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées liquidiennes. Il est hospitalisé et le bilan électrolytique révèle une hypokaliémie nécessitant une supplémentation.

Il s'agit d'un effet attendu de la Naltrexone en association avec la Méthadone (contre-indication dans le RCP), de même qu'avec les analgésiques morphiniques de palier III (alfentanil, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, rémifentanil, sufentanil) et les morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine).

En effet, la naltrexone antagonise de façon compétitive les récepteurs aux opioïdes.

Attention au Selincro (nalméfène), nouveau venu dans le spectre de l'abstinence alcoolique !

Il s'agit, comme pour la naltrexone, d'un antagoniste morphinique et le risque de sevrage en opioïdes est donc le même lors de telles associations.

POUR DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE QUELLES QUE SOIENT LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION OU POSER UNE QUESTION

Centre Régional de Pharmacovigilance
Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
76 031 Rouen Cedex

Téléphone : 02.32.88.90.79
Fax : 02.32.88.90.49
E-mail : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/>

ANNEXE 3 : ARTICLES EXCLUS APRES LECTURE INTEGRALE

Mode de recrutement de l'article	Titre	Auteur Année de publication	Motif d'exclusion
Travaux issus de la recherche SUDOC	Utilisation d'un module semi-automatique de déclaration des effets indésirables médicamenteux : une proposition pour simplifier la démarche du médecin généraliste	B.Jeudy-Brosset 2014	Etude sur la conception d'un nouvel outil mais n'évalue pas son efficacité
	Exploitation systématique de la iatrogénie identifiée en médecine générale à des fins de pharmacovigilance	B.Ferry 2015	Absence d'intervention. Etude rétrospective qui exploite les fichiers patients des MG
Travaux issus de la recherche des bases de données	Reporting adverse drug reactions in an ambulatory care setting	B.Finn et al. 1995	Etude descriptive
	A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions - a way of dealing with an old problem?	M.Bäckström et al. 2006	Pas de distinction des MG parmi la population de professionnels de santé étudiée
	Effects of e-mails containing ADR information and a current case report on ADR reporting rate and quality of reports	M-L.Johansson et al. 2009	
	Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study	M-L. Johansson et al. 2011	
	Vaccines safety; effect of supervision or SMS on reporting rates of adverse events following immunization (AEFI) with meningitis vaccine (MenAfriVac™): a randomized controlled trial	J.Ateudjieu et al 2014	

ANNEXE 3 : ARTICLES EXCLUS APRES LECTURE INTEGRALE

Mode de recrutement de l'article	Titre	Auteur Année de publication	Motif d'exclusion
Travaux issus de la recherche <i>snowball</i>	An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial	A. Figueiras et al. 2006	Pas de distinction des MG parmi la population de professionnels de santé étudiée
	Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial	E. Lopez-Gonzalez et al. 2015	
	Reporting of adverse drug reactions may be influenced by feedback to the reporting doctor	S. Wallerstedt et al. 2007	
	Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads	J-M. Castel et al. 2003	
	Workshop and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal	M-T. Herdeiro et al. 2012	
	Improving adverse drug reaction reporting in portuguese health professional : case-control studies and cluster-randomized trial	M-T. Herdeiro et al. 2005	
	An approach to increase adverse drug events reports in Mercosur	F. Rossi Varallo et al. 2015	
	Impact of series of interventions on clinicians' awareness about pharmacovigilance system in Western India	D. Sanghavi et al. 2014	

ANNEXE 3 : ARTICLES EXCLUS APRES LECTURE INTEGRALE

Mode de recrutement de l'article	Titre	Auteur Année de publication	Motif d'exclusion
Travaux issus de la recherche <i>snowball</i>	Saudi Vigilance Program: challenges and lessons Learned	A. Alharf et al. 2018	Montre l'évolution des DPV sans évaluer une stratégie particulière
	Pharmacovigilance: our experience in Aden	M. Alshakka et al. 2018	Evoque les stratégies pour augmenter les DPV sans évaluer leur efficacité
	Strengthening the pharmacovigilance programme in Nepal	K.C. Santosh et al. 2013	
	Teaching Pharmacovigilance to medical students and doctors	P.R. Shankar et al. 2006	
	Adverse Drug Reaction Reports Received Through the Mobile App, VigiBIP®: A Comparison with Classical Methods of Reporting	F. Montastruc et al. 2018	Compare la méthode classique de DPV à la méthode VIGIBIP mais n'évalue pas l'efficacité de VIGIBIP
	Physicians' knowledge and attitude towards adverse event reporting system and result to intervention - randomized nested trial among Bulgarian physicians.	V. Stoynova et al. 2013	L'intervention est mesurée par un questionnaire post intervention mais pas par la mesure des DPV

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme	
Auteurs et année de publication	R. Bracchi et al. 2005	
Méthode	Type d'étude	Etude quasi-expérimentale ici/ailleurs
	Chronologie	Période contrôle : 1 Avril 1999 - 31 Mars 2000 Période d'étude : 1 Avril 2000 - 31 Mars 2001
	Durée	2 ans
Population étudiée	Pays d'étude	Royaume-Unis
	Groupe Intervention	N = 1745 MG du Pays de Galle (nombre d'habitants : 2 937 000, nombre de prescription par habitant en 2000 = 14.7)
	Groupe Contrôle	N = non spécifié. MG de la région Nord du Royaume-Unis (nombre d'habitants : 2 894 300, nombre de prescription par habitant en 2000 = 12.05)
Intervention	Groupe Intervention	1. Un bulletin d'information enseignant l'iatrogénie a été envoyé aux MG avec un questionnaire comportant 20 QCM au sujet de ce même bulletin. Les MG ayant convenablement répondu aux QCM recevaient une équivalence de 2 crédits d'éducation ou heures de formation continue. Un premier retour d'information a été adressé à chaque participant après étude des questionnaires. 2. Les MG qui effectuaient des signalements considérés comme complets selon des critères prédéfinis dans les 12 mois suivant la phase questionnaire, recevaient à nouveau des équivalences crédits d'éducation ou heures de formation continue (1 par signalement, maximum 3 par MG).
	Groupe Contrôle	N'a pas été informé de l'étude, n'a pas reçu de bulletin d'information ni l'équivalence crédit d'éducation/heure de formation continue.
	Péché d'Inman adressé	Passivité et méconnaissance
Paramètres mesurés	1.	Nombre de QCM reçus et notes obtenues.
	2.	Nombre de DPV reçues par les CRPV de référence
	4.	Qualité des DPV selon des critères prédéfinis
	5.	Nombre de MG déclarant
Biais d'étude	Haut risque	
Notes	Autre population	L'intervention a aussi porté sur les pharmaciens dont les chiffres de DPV étaient rendus séparément

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	La déclaration des effets indésirables médicamenteux en médecine générale : étude descriptive sur une période de trois mois évaluant l'intérêt d'une fiche de déclaration simplifiée	
Auteur et année de publication	J. Sanglier	2007
Méthode	Type d'étude Chronologie Durée	Etude quasi-expérimentale ici/ailleurs 1er Mars au 31 Mai 2006 3 mois
Population étudiée	Pays d'étude	France
	Groupe intervention	* Inclus : 120 MG ont été tirés au sort aléatoirement parmi les 500 MG qui correspondaient avec le CRPV de Nice. Ils ont été contactés par téléphone. Ils devaient exercer dans le Var et les Alpes-Maritimes, avoir un cabinet médical informatisé et accepter de participer à l'étude. * Exclus : médecins hospitaliers, médecins ayant des activités exclusives d'acupuncture ou d'homéopathie. Médecins absents plus d'1 mois/3 pendant l'étude.
Intervention	Groupe contrôle	N = 3618. MG exerçant dans le Var, les Hautes-Alpes et les Alpes-Maritimes sauf les MG inclus dans le groupe intervention.
	Groupe intervention	Les MG inclus ont reçu 5 exemplaires d'une fiche de déclaration simplifiée papier envoyés par courrier avec une fiche protocole informative. Cette fiche contenait le lien hypertexte pour accéder à la fiche de déclaration simplifiée sur internet. Un courriel de rappel du protocole leur a été envoyé en Avril et en Mai. A la fin de l'étude, il a été envoyé un questionnaire d'évaluation de la fiche simplifiée de déclaration.
	Groupe contrôle	Mode de déclaration habituel des EI
Paramètres mesurés	Péché d'Inman adressé	Passivité
	1.	Nombre de DPV reçues par le CRPV de Nice
	2.	Pour chaque EI : degré de gravité, type d'EI, mode de déclaration, spécialité du déclarant
	3.	Nombre de MG déclarants et leurs caractéristiques
	4.	Evaluation de la fiche de déclaration simplifiée par un questionnaire d'opinion
	5.	Qualité de remplissage des DPV
Biais d'étude	Haut	

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	Un nouvel outil de notification des effets indésirables médicamenteux à destination des médecins généralistes en Midi-Pyrénées : www.mediceo.fr	
Auteur et année de publication	C. Outters	2009
Méthode	Type d'étude	Etude quasi-expérimentale : avant/après
	Chronologie	1. A partir du lancement de mediceo fin 2007 jusqu'à Septembre 2008 2. Novembre 2008 - Avril 2009
	Durée	1 ans 6 mois
Population étudiée	Pays d'étude	France
	Recrutement	N = 382. MG installés en Midi-Pyrénées ayant publié leur courriel dans les annuaires professionnels en libre accès. Ils devaient être informatisés et connectés à internet.
Intervention	1.	Un questionnaire concernant les connaissances et pratiques de PV ainsi qu'une lettre d'information ont été envoyés, par courriel et par courrier, au MG inclus pour faire connaître le site mediceo.fr
	2.	Un mois après l'envoi, un questionnaire téléphonique soumis au MG inclus a été réalisé.
	Péché d'Inman adressé	Méconnaissance
Paramètres mesurés	1.	Réponses au questionnaire
	2.	Nombre de DPV signalées au CRPV des Midi-Pyrénées
Biais d'étude	Haut risque	
Notes	Démographie	Age médian 53 ans, Q1 46 ans, Q3 57 ans 28.3% de femmes, 71.7% d'hommes Répartition des zones d'exercice : Urbain 41%, Rural 23%, Semi-rural 36% Exercice isolé 35%, exercice en association 65%

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine	
Auteurs et année de publication	M. Tabali et al.	2009
Méthode	Type d'étude	Etude quasi-expérimentale : série chronologique
	Chronologie	Avant intervention : Janvier 2004 - Septembre 2005 Après intervention : Jusqu'à Juin 2007
	Durée	42 mois
Population étudiée	Pays d'étude	Allemagne
	Recrutement	N : 362. MG appartenant à l'Association Nationale Allemande de Médecine Anthroposophiques. Les MG devaient être installés, posséder un certain type de logiciel médical (DocExpert, DocConcept, TurboMed, Duria, Adamed-Plus, Medistar), un réseau local, microsoft windows et internet explorer.
Intervention	1.	Les MG inclus ont reçu un cours particulier d'1h30 sur la PV. 2 semaines plus tard, un contact téléphonique avec ces MG a été réalisé pour résoudre leurs problèmes liés aux déclarations.
	2.	Les MG inclus recevaient 15E pour chaque DPV enregistrée sur le logiciel recommandé par les auteurs de l'étude
	Péché d'Inman adressé	Méconnaissance et passivité
Paramètres mesurés	1.	Pour chaque EI : "gravité"
	2.	Qualité des DPV
	3.	Nombre de DPV enregistrées par les MG inclus
Biais d'étude	Haut risque	
Notes	Démographie	Age moyen 48 ans 55% d'hommes, 45% de femmes 55% de MG non spécialisés, 45 % non spécialisés (23% pédiatrie, 11% médecine interne, 11% autre)

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	Effectiveness of pharmacovigilance training of general practitioners. A retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods	
Auteurs et année de publication	R. Gerritsen et al.	2011
Méthode	Type d'étude	Enquête de cohorte
	Chronologie	Formation de Janvier 2006 à Décembre 2007
		Enregistrement des DPV du 1er Janvier 2006 au 1er Octobre 2010 (seules étaient comptabilisées les DPV émises après que la formation soit validée)
Durée	5 ans	
Population étudiée	Pays d'étude	Pays-Bas
	Groupe 1	N = 144. Promotion 2006-2007 du <i>Leiden University Medical Center</i>
	Groupe 2	N = 126. Promotion Erasmus 2006-2007 à l' <i>University Medical Centre Rotterdam</i> .
Intervention	Groupe 1	Formation PV par conférence
	Groupe 2	Formation PV par formation pratique
	Péché d'Inman adressé	Méconnaissance
Paramètres mesurés	1.	Nombre de DPV qui étaient adressées au centre Lareb
	2.	Date de la dernière DPV soumise par chaque MG inclus
	3.	Nombre de MG ayant déclaré
	4.	Qualité des DPV
	5.	Pour chaque EI : s'il était déjà mentionné dans le RCP
Biais d'étude	Moyen	
Notes	Taux de participation	G1 : 135 (93,8%) G2 : 124 (98,4%)

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	Underreporting in pharmacovigilance : an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region)	
Auteurs et année de publication	C. Biagi et al.	2013
Méthode	Type d'étude	Etude quasi-expérimentale : série chronologique contrôlée
	Chronologie	* Phase 1 : Octobre 2009 à Janvier 2010 (questionnaire pour identifier les causes de sous-notifications). Recueil des DPV de Mars à Novembre 2009. * Phase 2 : Février 2010 à Novembre 2010 : intervention. Recueil des DPV de Mars à Novembre 2010. * Phase 3 : Décembre 2011 à Novembre 2011 : évaluation à l'arrêt de l'intervention. Recueil des DPV de Mars à Novembre 2011.
	Durée	3 ans
Population étudiée	Pays d'étude	Italie
	Groupe Intervention	N = 737 MG de la région Emilia–Romagna en Italie appartenant à 3 territoires de santé : 1 dont le niveau de DPV était élevé (Rimini : 16DPV/1000 habitants), 1 dont le niveau était moyen (Ferrara : 10,2/1000) et 1 dont le niveau était faible (Piacenza 3,2/1000).
	Groupe Contrôle	N = ?. MG appartenant aux 7 autres territoires de santé de la région Emilia-Romagna
Intervention	Groupe intervention	Un questionnaire a été envoyé par courrier. Les MG qui avaient répondu au questionnaire recevaient alors un bulletin d'information de PV et un formulaire de déclaration par courriel tous les mois pendant 10 mois.
	Groupe contrôle	Aucun envoi
	Péché d'Inman adressé	Méconnaissance
Paramètres mesurés	1.	Nombre de DPV adressées au CRPV de référence
	2.	Réponses au questionnaire
	3.	Nombre de MG déclarants
	4.	Evaluation de la qualité des DPV
Biais d'étude	Haut risque	
Notes	Démographie	23% de femmes, 77% d'hommes Age médian 55
	Exclusion de la région Ferrara	Simultanément soumise à une autre étude de PV, les chiffres étaient biaisés avec une augmentation de plus de 800% des DPV

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	La notification d'effet indésirable au secours de l'ordonnance « non substituable » !	
Auteurs et année de publication	J.Jacquot et al.	2014
Méthode	Type d'étude	Etude quasi-expérimentale : avant/après
	Chronologie	P1 : 1er août 2011 - 31 juillet 2012 P2 : 1er août 2012 - 31 juillet 2013
	Durée	2 ans
Population étudiée	Pays d'étude	France
	Recrutement	N = 1911 (source atlas de démographie médicale 2013). MG de Haute-Garonne.
Intervention	Envoie d'un courrier de sensibilisation par la Caisse Régionale d'Assurance Maladie	Le courrier précisait l'obligation, pour pouvoir transcrire "non substituable" sur une ordonnance, de justifier par une DPV l'EIM du générique indésirable.
	Péché d'Inman adressé	Passivité
Paramètres mesurés	1.	Nombre de DPV reçues par le CRPV des Midi-Pyrénées
	2.	Pour chaque EI : âge et sexe des patients, marque du médicament générique suspecté, caractéristiques de l'EI, critère de « gravité », délai entre la survenue et la notification de l'EI, substitution d'un médicament pris au long cours ou pour une affection aiguë, type d'EI
Biais d'étude	Haut Risque	

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux	
Auteurs et année de publication	G. Durrieu et al.	2017
Méthode	Type d'étude	Etude quasi-expérimentale : série chronologique
	Chronologie	Début d'intervention le 1er Janvier 2015 Enregistrement des DPV du 1er Janvier 2013 au 31 Décembre 2015
	Durée	3 ans
Population étudiée	Pays d'étude	France
	Recrutement	N = 689 MG sélectionnés parmi ceux exerçant en Midi-Pyrénées. Le détail du recrutement n'est pas donné.
Intervention	1.	Les MG ont été contactés par téléphone par l'ARC. Les MG ayant accepté d'intégrer l'étude ont rencontré l'ARC pour une présentation du réseau PharmacoMIP-MG. Un document de présentation du réseau et une fiche de DPV simplifiée des EIM étaient remis au MG.
	2.	Tous les mois, l'ARC contactait les MG pour faire le point sur les signalements d'EIM et se déplaçait à leur cabinet pour documenter les déclarations de PV à l'aide des dossiers médicaux des patients.
	3.	Un courrier personnalisé discutant l'observation de l'EIM signalé était adressé au MG déclarant
	Péché d'Inman adressé	Méconnaissance et Passivité
Paramètres mesurés	1.	Nombre de DPV adressées au CRPV Midi-Pyrénées
	2.	Pour chaque EI : âge et genre du patient, critère de gravité, type d'EIM, médicament suspecté
Biais d'étude	Haut risque	

ANNEXE 4 : EXTRACTION DE DONNEES DES ARTICLES INCLUS

Titre	Evaluation d'un nouvel outil en pharmacovigilance : la déclaration simplifiée en ligne pour les médecins généralistes	
Auteurs et année de publication	X. Humbert et al.	2018
Méthode	Type d'étude	Etude quasi-expérimentale : avant/après
	Chronologie	P1 : juin 2014-mai 2015 P2 : juin 2015-juin 2016
	Durée	2 ans
Population étudiée	Pays d'étude	France
	Recrutement	N = 1962. MGs inscrits aux ordres départementaux du Calvados, de la Manche et de l'Orne en 2014
Intervention	Fiche de déclaration simplifiée	Accessible sur internet. Un courriel promotionnel a été envoyé le 1er juin 2015 en utilisant la liste de diffusion de l'Union Régionale des Médecins Libéraux. Une relance a été envoyée le 8 juin 2016.
	Péché d'Inman adressé	Passivité
Paramètres mesurés	1.	Nombre de DPV reçues par le CRPV de Caen
	2.	Pour chaque EI : âge et genre du patient, type d'EI, médicament suspecté, critère de gravité de l'EI, mode de déclaration de la notification
	3.	Qualité des DPV
	4.	Nombre de MG déclarants
Biais d'étude	Haut	

RESUME

Introduction : La pharmacovigilance post-AMM repose principalement sur les déclarations spontanées des professionnels de santé. En France, les médecins généralistes déclarent moins que les autres spécialités médicales confondues. L'objectif de notre étude était de mesurer l'efficacité des stratégies cherchant à augmenter les déclarations à la pharmacovigilance des médecins généralistes à travers une revue de la littérature.

Méthodes : Nous avons cherché cinq bases de données (PubMed, Cochrane, Web of Science, Embase et Sudoc). Etaient inclus les articles publiés de 1995 à nos jours et rédigés en français, espagnol ou anglais. Le paramètre mesuré était le nombre de déclarations à la pharmacovigilance des médecins généralistes avant et après une intervention. 3 examinateurs ont indépendamment revu les résultats des recherches pour l'inclusion des articles. 1 examinateur a extrait les données et a évalué le risque de biais des articles inclus.

Résultats : Nous avons inclus 9 études (8178 médecins généralistes). Toutes ont été réalisées dans l'Union Européenne. Toutes sauf une (enquête de cohorte à risque de biais moyen) étaient des études quasi-expérimentales à risque de biais élevé. 7 interventions différentes ont été testées : la formation, l'information, la récompense, l'informatisation, la simplification de la fiche de déclaration, l'obligation de déclaration, et la visite d'un assistant de recherche clinique. 5 études couplaient plusieurs stratégies. 3 études étalaient leurs interventions dans le temps, les autres étaient ponctuelles. Toutes les études ont montré une augmentation du nombre de déclarations à la pharmacovigilance par les médecins généralistes. Cette augmentation était de 2,3 fois plus de déclarations à 8,7 fois plus de déclarations suivant les stratégies. Le nombre de médecins déclarants à augmenter dans toutes les études ayant mesuré l'impact sur ce paramètre. Les résultats étaient plus hétérogènes pour la qualité des déclarations.

Conclusion : Il est possible d'agir sur le nombre de déclarations à la pharmacovigilance des médecins généralistes et de les augmenter. La faible puissance des études incluses n'a pas permis de conclure quant à l'efficacité d'une stratégie par rapport à une autre mais l'éducation par formation pratique, la visite d'assistants de recherche clinique au cabinet des médecins généralistes et l'automatisation des déclarations dans les logiciels informatiques sont les pistes qu'il nous semble nécessaire d'explorer.

Mots Clés : Médecins généralistes, médecine générale, effets secondaires indésirables des médicaments, systèmes de signalement des effets indésirables des médicaments, pharmacovigilance, surveillance post-commercialisation des produits de santé, pratique professionnelle.