



**HAL**  
open science

# Pharmacovigilance en médecine générale : impact d'un e-learning sur les déclarations d'effets indésirables médicamenteux chez les praticiens de Seine-Maritime et de l'Eure

Joanna Cagnard

## ► To cite this version:

Joanna Cagnard. Pharmacovigilance en médecine générale : impact d'un e-learning sur les déclarations d'effets indésirables médicamenteux chez les praticiens de Seine-Maritime et de l'Eure. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02387256

**HAL Id: dumas-02387256**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02387256>**

Submitted on 29 Nov 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.

**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

**ANNEE 2019**

**N°**

**THESE POUR**  
**LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

CAGNARD Joanna

NEE le 23 mars 1987 à Amiens

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 OCTOBRE 2019

**PHARMACOVIGILANCE EN MEDECINE GENERALE :  
IMPACT D'UN E-LEARNING SUR LES DECLARATIONS D'EFFETS  
INDESIRABLES MEDICAMENTEUX CHEZ LES PRATICIENS DE  
SEINE MARITIME ET DE L'EURE**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Vincent RICHARD

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Paul Mulder  
Monsieur le Docteur Julien WILS  
Monsieur le Docteur Emmanuel HAZARD

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Nathalie MASSY

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

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

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
M. Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie

Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------



## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

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

#### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

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

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** 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

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINE** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

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

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et de présider ce jury.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Paul MULDER,**

Je vous remercie d'accorder un intérêt à ce travail et de me faire l'honneur de le juger. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Julien WILS,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de faire partie de ce jury.  
Merci pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici ma sincère gratitude.

### **A Monsieur le Docteur Emmanuel HAZARD,**

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et toute ma gratitude.

### **A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Nathalie MASSY,**

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Merci pour tes jugements, tes conseils et ta disponibilité. Reçois ici l'expression de mon respect et de mon admiration.

A Mme Laurence Burnouf de l'URML de Normandie, pour la diffusion de cette étude et son soutien lors du démarrage de cette thèse.

Au Service des Usagers du Numérique de l'Université de Rouen pour la mise à disposition de la plateforme Mon Univ'r et pour leur aide lors de son utilisation.

A Yves Swartebroeckx, pour votre aide précieuse lors de la rédaction de ce travail de thèse et pour votre passion contagieuse de la médecine.

A Elisabeth Mauviard pour la relecture de mon travail de thèse et pour vos conseils.

A Natalie Pellenc, pour ton implication dans ma formation, tu sais rendre la pédiatrie captivante.

Aux médecins généralistes et maîtres de stage qui m'ont fait découvrir et apprécier la médecine générale : Katy Carles, Bastien Balouet, Vincent Lemarié, Jérôme Longueville, Philippe Ortega.

A Sophie, pour ta relecture attentive et tes conseils pertinents sur mon travail de thèse.

### **A ma chère famille,**

A mes parents, vous m'avez permis d'être celle que je suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien indéfectible et toutes vos attentions. Je vous aime.

A papa, comme je te l'ai dit à l'âge de 5 ans, merci pour tout ce que tu as fait pour moi dans la vie.

A maman, tu avais raison depuis le début, j'étais faite être médecin. Tu me connais mieux que je ne me connais moi-même,

A mon frère adoré, pour ton humour décapant, pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir. Je suis fière d'être ta grande sœur.

A mes grands-parents, papy Guy et mamie Paulette, j'aurais aimé vous avoir encore près de moi, vous me manquez.

A mes grands-parents péruviens, mon grand-père que je n'ai jamais connu et mamie Pérou. J'aurais aimé avoir la chance de mieux vous connaître.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, les occasions de se réunir sont trop rares mais sont précieuses.

A ma belle-famille, pour votre accueil si chaleureux dans votre famille unie et pour m'avoir acceptée telle que je suis.

A Capucine, puisque tu fais partie de notre famille et que mon frère est heureux à tes cotés.

### **A mes amis,**

A Inès ma sœur de cœur, pour notre amitié, nos fous rires, nos aventures, nos délires, ton soutien. Je suis heureuse que tu fasses partie de ma vie.

A Christine, pour m'avoir soutenue tout au long de mes études, pour la passion avec laquelle tu enseignes l'équitation et pour m'avoir aidée à créer cette belle relation avec Pangayo.

A Olivia, pour nos fous rires et pour les bons moments passés ensemble.

A Samuel, Sophie et Benoit, pour nos supers soirées ensemble sur la Peniche. Je suis heureuse de vous avoir rencontrés.

A mes potes, Alex, Paulo, Oliv, Ben et Clém, pour ces années de fac qui resteront d'excellents souvenirs.

A mes copines, Elsa, Marine, Aurore, Lucie, Chloé, Pauline, même si l'on ne se voit pas souvent rien ne change quand on se retrouve.

A Céline et Aurélie et toutes mes copines d'équitation pour nos magnifiques balades à cheval sur la plage.

A Pangayo, mon cheval, pour me donner la sensation de pouvoir aller au bout du monde avec toi. Et à mes chats, pour avoir révisé avec moi pendant 9 ans.

Et enfin, à Benjamin, mon amour, pour ton soutien sans faille, ton humour, ta patience, ton intelligence, ta gentillesse. Pour avoir partagé mon quotidien dans les bons et les mauvais moments.



## **Liste des abréviations :**

ADDIE : Analyse, Design, Développement, Implantation et Evaluation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BCB : Banque Claude Bernard

CERNI : Comité d'Ethique pour la Recherche Non-Interventionnelle

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DUMG : Département Universitaire de Médecine Générale

EMA : Agence Européenne des Médicaments

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

REGJIN : Remplaçants généralistes et jeunes installés en Normandie

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

URML : Union Régionale des Médecins Libéraux

### **Liste des schémas :**

Schéma 1 : Organisation de la pharmacovigilance française

Schéma 2 : Carré de White

Schéma 3 : Période de recueil des données

### **Liste des tableaux :**

Tableau 1 : Médecins atteints par l'email envoyé par l'URML

Tableau 2 : Inscriptions à la plateforme d'enseignement

Tableau 3 : Commentaires des médecins n'ayant pas trouvé la formation utile

Tableau 4 : Avis des médecins généralistes sur les notifications spontanées

Tableau 5 : Avis des médecins sur l'intégration des notifications spontanées dans la pratique de la médecine générale

Tableau 6 : Raisons évoquées par les médecins ne souhaitant pas relever le défi

### **Liste des figures :**

Figure 1 : Achèvement des questionnaires par les médecins généralistes

Figure 2 : Notification des effets indésirables médicamenteux

Figure 3 : Sources d'informations sur les effets indésirables médicamenteux

Figure 4 : Médecins généralistes ayant déjà contacté le CRPV

Figure 5 : Type de contact avec le CRPV et nombre de médecins ayant déjà notifié

Figure 6 : Nombre de notifications et de questions au CRPV de Rouen sur la période de recueil des données

## Table des matières

INTRODUCTION .....	20
1. Brève histoire de la pharmacovigilance .....	20
2. Objectifs et organisation actuelle de la pharmacovigilance .....	21
2.1. A l'échelon mondial .....	22
2.2. A l'échelon Européen .....	22
2.3. A l'échelon national .....	23
2.4. A l'échelon régional .....	23
3. Détection des signaux de pharmacovigilance .....	26
3.1. La déclaration spontanée .....	27
3.2. La sous notification .....	28
3.3. Déterminants de la sous notification .....	30
4. Améliorer le taux de notifications pour une pharmacovigilance efficace .....	31
4.1. Les actions entreprises .....	31
4.2. E-learning .....	32
MATERIEL ET METHODES .....	34
1. Type d'étude .....	34
2. Population étudiée .....	34
3. Objectif principal de l'étude .....	34
4. Objectif secondaire .....	34
5. Critère de jugement principal .....	34
6. Critère de jugement secondaire .....	35
7. Elaboration du e-learning .....	35
8. Déroulement de l'étude .....	36
9. Analyse statistique .....	37
10. Ethique .....	37
RESULTATS .....	39
1. Participation des médecins généralistes au e-learning .....	39
2. Enquête auprès des médecins généralistes .....	41
3. Evaluation du e-learning .....	45
4. Les notifications spontanées et la médecine générale .....	45
5. Impact du e-learning .....	47
DISCUSSION .....	49
1. Méthodologie de l'étude .....	49
2. Résultats et interprétation .....	49

2.1. Taux de participation au e-learning.....	49
2.2. Efficacité d'une démarche par email.....	50
2.3. Freins méthodologiques.....	52
2.4. Enquête auprès des médecins généralistes.....	52
2.5. Satisfaction des participants vis-à-vis du e-learning.....	54
2.6. Les notifications spontanées et la pratique de la médecine générale.....	54
2.7. Efficacité du e-learning.....	56
3. Perspectives.....	58
CONCLUSION.....	59
BIBLIOGRAPHIE.....	60
ANNEXES.....	63
Annexe 1 : Formulaire de déclaration d'effets indésirables médicamenteux en ligne.....	63
Annexe 2 : Email de présentation de la thèse et lien vers le e-learning.....	66
Annexe 3 : Page d'accueil de la plateforme du e-learning.....	67
Annexe 4 : Premier questionnaire du e-learning.....	70
Annexe 5 : Diapositives de la vidéo PowerPoint du e-learning.....	72
Annexe 6 : Deuxième questionnaire du e-learning.....	77
Annexe 7 : Information sur la protection des données personnelles.....	79
RESUME.....	80

# INTRODUCTION

## 1. Brève histoire de la pharmacovigilance

Depuis le XIXe siècle, le médicament est au centre de notre système moderne de santé, il est l'un des principaux outils du médecin face à la maladie. Cependant, les médicaments sont aussi responsables d'affections iatrogènes allant d'effets indésirables bénins à des incapacités voire des décès. Très tôt dans l'histoire de la médecine, les médecins ont eu la préoccupation de limiter les effets indésirables de leurs traitements. Ceci a été illustré dès 410 avant JC par l'expression latine bien connue attribuée à Hippocrate : *Primum non nocere* qui signifie en premier ne pas nuire.

L'histoire de la pharmacovigilance comme elle est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), c'est-à-dire la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autres problèmes liés aux médicaments est très récente par rapport à l'histoire de la médecine. (1) Sa construction s'est souvent faite à travers des polémiques et des scandales depuis le milieu du XIXème siècle qui ont conduit à légiférer afin de protéger les patients. Le premier exemple de réflexion coordonnée et rationnelle de pharmacovigilance fut publié dans le Lancet en 1893. Une commission incita les médecins du Royaume Uni et de ses colonies à rapporter tous les décès en relation avec une anesthésie générale. Il fut constaté une incidence plus élevée de décès avec le chloroforme qu'avec l'éther, ce qui conduisit à abandonner l'usage du chloroforme en tant qu'agent anesthésique au profit de l'éther.

Le début des années 1960 vit éclater le drame de la thalidomide, utilisée dans de nombreux pays pour lutter contre les nausées chez la femme enceinte. Sa réputation d'efficacité et de sécurité en faisait une alternative intéressante aux barbituriques. Il fut constaté des malformations congénitales de type phocomélie ou agénésie des membres chez des nouveau-nés de mères ayant reçu de la thalidomide, avec une augmentation de l'incidence de 20% par rapport aux mères non exposées. Les retraits

du marché sont intervenus à partir de novembre 1961, mais ils avaient pris plusieurs mois de retard selon les pays. (2)

En 1963, devant des difficultés de communication internationale concernant les effets indésirables médicamenteux, l'OMS créa dans 10 pays les premiers centres nationaux de pharmacovigilance. Depuis 1971, ils dépendent du centre mondial de pharmacovigilance, installé à Uppsala en Suède à partir de 1978. C'est le centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale.

En France, la première structure officielle mise en place par le Ministère de la Santé fut le Centre National de Pharmacovigilance en 1973. Un mois après, 6 Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance furent créés par la Direction Générale de la Santé et coordonnés par une Commission de Pharmacovigilance Hospitalière. En 1984, un décret a rendu la déclaration des effets indésirables inattendus ou toxiques obligatoires aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) pour les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes. Paradoxalement, l'obligation ne s'appliquait pas aux pharmaciens et ne leur a été étendue qu'en 1995. (3)

## **2. Objectifs et organisation actuelle de la pharmacovigilance**

Actuellement, les principaux objectifs en pharmacovigilance sont :

- d'améliorer la prise en charge et la sécurité des patients pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments et aux interventions médicales et paramédicales ;
- d'améliorer la santé et la sécurité publique pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments ;
- de contribuer à l'évaluation des bienfaits, de la nocivité, de l'efficacité et des risques présentés par les médicaments et d'encourager une utilisation sûre, rationnelle et plus efficace de ceux-ci (y compris sur un plan économique) ;
- de promouvoir une meilleure connaissance de la pharmacovigilance, une éducation et une formation clinique dans ce domaine et d'améliorer l'efficacité de la communication pertinente avec les professionnels de la santé et le grand public.

La gestion des risques associés à l'utilisation des médicaments nécessite une collaboration étroite et efficace entre les principaux acteurs intervenant dans le domaine de la pharmacovigilance. Cela s'organise à différents niveaux qui échangent les uns avec les autres, à l'échelon mondial, européen, national et régional. (2) Il est important de les détailler afin d'expliquer le rôle majeur du médecin généraliste qui est l'un des acteurs à la base de cette organisation.

### **2.1. A l'échelon mondial**

Le programme de pharmacovigilance internationale de l'OMS compte actuellement 86 pays participants coordonnés par l'OMS avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala. Ce dernier alimente la base de pharmacovigilance mondiale Vigibase qui contient actuellement plus de 3 millions de notifications. Il analyse les notifications afin de recenser précocement les signaux d'alerte concernant des réactions indésirables graves à des médicaments, d'évaluer le risque et d'entreprendre des recherches sur les mécanismes afin de mettre au point des médicaments plus sûrs et plus efficaces. L'OMS, à travers un comité consultatif, fournit des avis d'experts sur toutes les questions relatives à la sécurité et à l'innocuité des médicaments. Ce comité promeut l'adoption de politiques et de lignes d'actions cohérentes entre les Etats Membres et renseigne les entités concernées sur les mesures prises dans d'autres pays. (2)

### **2.2. A l'échelon Européen**

La législation européenne en matière de pharmacovigilance a été adoptée par le parlement européen et la commission européenne en décembre 2010. Elle vise à rationaliser le processus décisionnel de l'Union européenne sur les questions de sécurité des médicaments et à garantir l'application des mesures à l'ensemble des états membres de l'UE. Elle prévoit la publication de bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Elle assure le recueil et la validation décentralisés des notifications d'effets indésirables au niveau de chaque

état membre sur la base européenne Eudravigilance, avec une évaluation, des avis ou décisions centralisés au niveau européen.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques. Il se réunit une fois par mois. Ses recommandations sont examinées par le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA lorsqu'elles concernent des médicaments avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) centralisée ou dans le cadre des procédures d'arbitrage européen. Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain est sollicité lorsque cela concerne des médicaments avec une AMM nationale.

### **2.3. A l'échelon national**

Le système national français de pharmacovigilance est mis en œuvre et coordonné par l'ANSM. Elle est l'autorité française compétente en matière de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité d'emploi des médicaments et des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle est une agence d'évaluation, d'expertise et de décisions dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé. Elle agit au nom de l'État pour garantir la sécurité du patient. L'ANSM s'intègre dans l'organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments.

Le rôle de l'ANSM concernant la pharmacovigilance consiste à :

- Évaluer toutes les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent ;
- Informer les professionnels de santé des procédures et des recommandations établies ;
- Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique ;
- Coordonner l'activité d'expertise des CRPV.

### **2.4. A l'échelon régional**

L'ANSM collabore avec les 31 CRPV répartis sur toute la France. Leur rôle est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Les CRPV recueillent et analysent les



déclarations d'effets indésirables médicamenteux. Ils évaluent l'imputabilité des médicaments et font remonter l'ensemble de ces informations à l'ANSM. Tous les signalements recueillis par les CRPV pour lesquels un médicament est imputable, sont centralisés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Les CRPV sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance. Ils conduisent les enquêtes de pharmacovigilance et assurent, à la demande de l'ANSM, l'évaluation de dossiers tels que des demandes d'AMM ou demandes de modification de l'information. Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance en renseignant les professionnels de santé sur toute question portant sur un médicament et en participant à leur formation. (4)

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance puisqu'ils prescrivent les médicaments, les administrent ou les délivrent et assurent le suivi médical des patients. La pharmacovigilance française repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration doit être effectuée auprès du centre régional de pharmacovigilance.

C'est une obligation présente dans le code de la santé publique, en date du 29 décembre 2011 : Art. L. 5121-25 : « *Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont ils ont connaissance.* » (5) Cet article de loi est rappelé dans le document édité par l'ANSM et actualisé en 2011: Les bonnes pratiques de pharmacovigilance. Il est ajouté dans ce document qu'en application des dispositions de l'article R. 5413-1 du CSP, le fait pour les médecins, chirurgiens dentiste, pharmaciens ou sages-femmes de méconnaître les obligations de signalement immédiat d'un effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ou produit au sens du 2° de l'article R. 5121-152 dont ils ont eu connaissance est puni

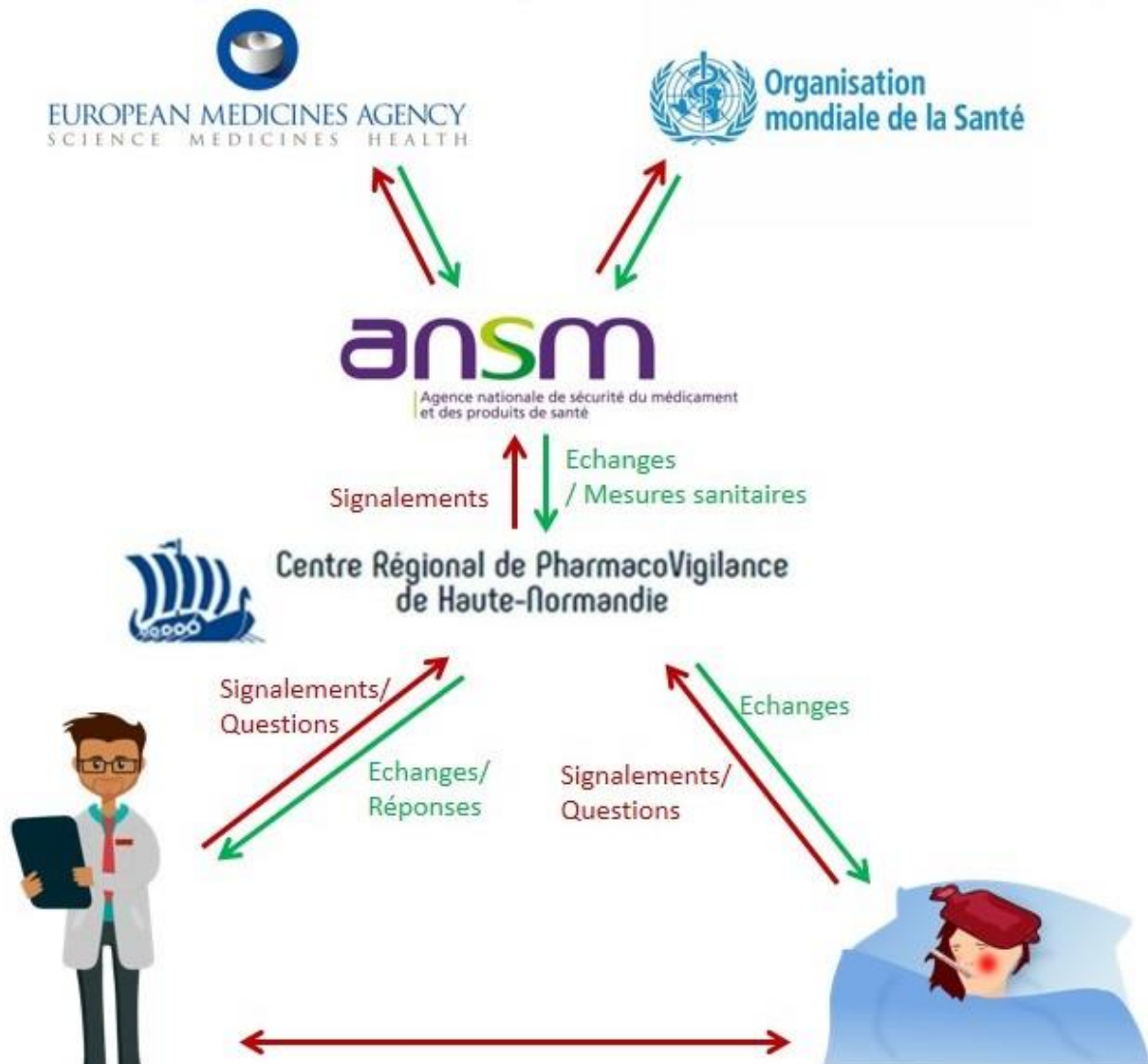
de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe. (6) Selon l'Article 131-13 du code pénal : *« Constituent des contraventions les infractions que la loi punit d'une amende n'excédant pas 3 000 euros. Le montant de l'amende est le suivant : [...] 1 500 euros au plus pour les contraventions de la 5e classe, montant qui peut être porté à 3 000 euros en cas de récidive lorsque le règlement le prévoit, hors les cas où la loi prévoit que la récidive de la contravention constitue un délit. »*

Les professionnels de santé doivent notifier au CRPV de leur région d'exercice par email, téléphone, courrier ou par fax. Depuis le 13 mars 2017, ils peuvent aussi utiliser le formulaire de notification (Annexe 1) du portail de signalement du ministère de la santé sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. Les formulaires sont ensuite transmis au CRPV de la région dont dépend le déclarant. Ce portail a été créé pour faciliter les déclarations en ligne. Les professionnels de santé ainsi que les usagers peuvent signaler aux autorités sanitaires tout événement indésirable, dont les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé.

Depuis le 10 juin 2011, les patients et associations de patients peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. L'ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients a fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM pendant une dizaine d'années, en collaboration avec les associations de patients. Le but est d'encourager les patients à participer au recueil des effets indésirables et de donner plus de transparence au système de pharmacovigilance.

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées. Ce service est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM. (4)

## Schéma 1 : Organisation de la pharmacovigilance française



### **3. Détection des signaux de pharmacovigilance**

Les essais cliniques sont nécessaires pour obtenir l'AMM des médicaments et permettent de dépister des effets indésirables fréquents. Mais les données de sécurité fournies par ces essais sont inévitablement incomplètes du fait de critères d'inclusion restreints, d'un faible nombre de sujets et de la durée limitée de l'essai. Ils ne permettent généralement pas d'observer les effets indésirables rares ou inattendus. Après la mise sur le marché, la pharmacovigilance doit détecter précocement ces effets indésirables non connus mais parfois graves afin d'assurer la sécurité des patients. (7)

### **3.1. La déclaration spontanée**

Une déclaration en pharmacovigilance peut être définie comme une notification relative à un patient présentant un événement indésirable ou une anomalie de laboratoire, suspectée d'être induite par un médicament. Les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, dentistes et sages-femmes doivent notifier tout événement clinique ou biologique observé chez un patient dans les conditions normales d'utilisation d'un médicament. Il est d'autant plus important de notifier que l'effet indésirable médicamenteux est grave ou inattendu.

La déclaration spontanée est la base du recueil d'informations de la pharmacovigilance française après la mise sur le marché des médicaments. C'est un système d'alerte qui permet une détection précoce des signaux d'effets indésirables rares, inhabituels ou retardés pouvant apparaître lors de l'utilisation du médicament en population générale. L'avantage de ce système est la surveillance d'une large population sur une longue période fournissant des informations sur tous les types d'effets indésirables observés. Les données recueillies servent à prendre des mesures de correction : précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retraits du marché des médicaments concernés. (8)

Une revue de la littérature a identifié 462 médicaments retirés du marché entre 1953 et 2013 dans le monde. Parmi eux, 71% des retraits avaient été décidés suite à des notifications spontanées d'effets indésirables par les soignants et les patients. Le temps moyen entre la mise sur le marché et les premières déclarations d'effets indésirables était de 8 ans pour l'ensemble des médicaments. Il était de 4 ans pour les médicaments mis sur le marché après 1960. Les premières déclarations d'effets indésirables intervenaient d'autant plus rapidement que la mise sur le marché du médicament était récente. Cela semblait être dû à une amélioration du système de notifications spontanées ou à une régulation plus stricte. Cependant, le délai entre les premières notifications et les retraits du marché restaient stables. (9)

En France, 22 molécules ont été retirées du marché entre 2005 et 2011 pour raisons de sécurité. Pour 19 molécules soit 86,4%, les notifications spontanées étaient la cause principale de retrait du marché. Pour 5 molécules soit 23%, les notifications

spontanées étaient l'unique cause de retrait du marché. Même si les retraits du marché interviennent de moins en moins sur la base de la seule notification spontanée et nécessitent de plus en plus souvent la réalisation d'études épidémiologiques, celles-ci sont longues à se mettre en place et peuvent parfois retarder la prise de décision. (10)

Les notifications spontanées restent donc cruciales. Elles jouent un rôle fondamental dans la prise de décisions et une petite série de cas correctement documentés suffit souvent à alerter et à justifier des mesures rapides de protection des populations.

### **3.2. La sous notification**

La sous-notification semble être la faiblesse principale de la détection d'effets indésirables médicamenteux par notification spontanée.

Une revue de la littérature mondiale a analysé 37 études qui estimaient le taux de sous-notification d'effets indésirables médicamenteux. Le taux médian de sous-notification était de 94%. Dans les études ciblant les médecins généralistes, le taux de sous-notification variait de 36% à 99% avec un taux médian de 95% pour l'ensemble des effets indésirables. Le taux médian de sous-notification était de 80% pour les effets indésirables graves. Bien qu'il soit difficile d'estimer précisément le taux de sous-notification, il semble être supérieur à 90%. (11)

En France, une étude chez les médecins généralistes a évalué le coefficient de sous-notification à 24 433. Seul un effet indésirable sur 24 433 observés par les médecins généralistes sur une année serait rapporté. Le coefficient pour les effets indésirables graves ou non connus est beaucoup plus faible mais reste tout de même à 4 610. (12)

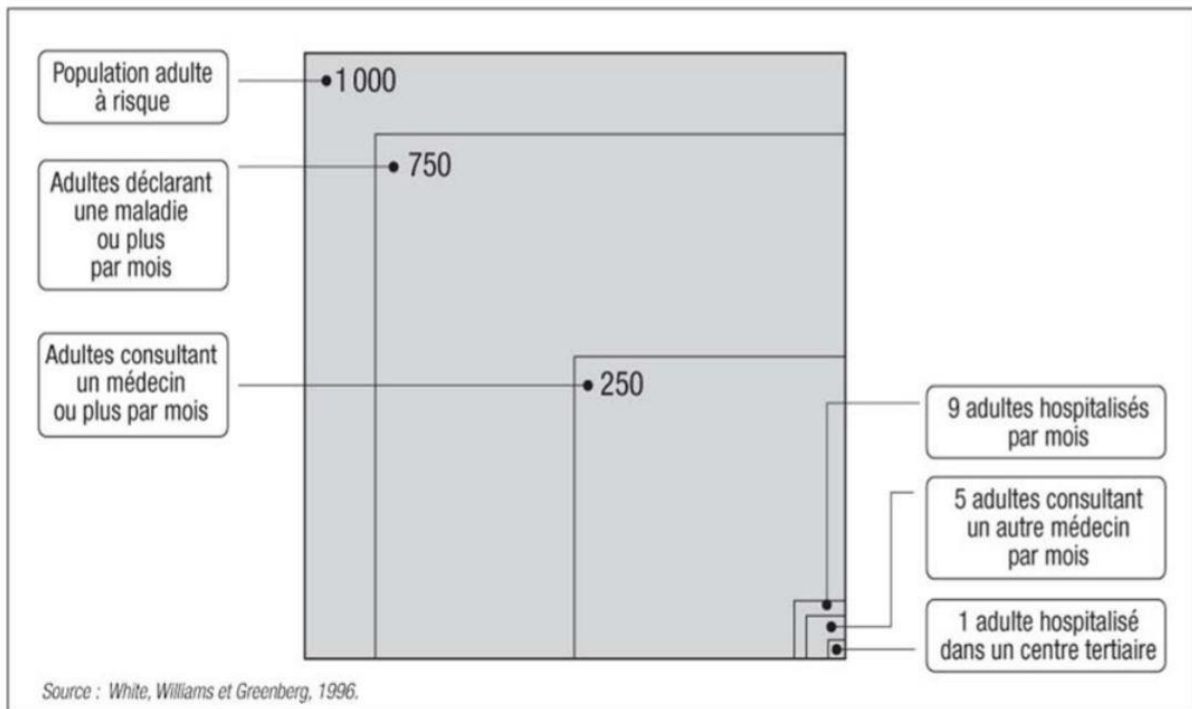
En 2009, l'étude EMIR a estimé à 143 915 hospitalisations annuelles, le nombre d'hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux en France. (13) Alors qu'en 13 ans, de 2002 à 2014, l'ANSM n'a enregistré que 329 105 rapports d'effets indésirables médicamenteux graves ou non. (14)

La sous-notification est donc un facteur limitant significatif et répandu du système de notifications spontanées. Il est notamment présent à un taux élevé chez les médecins généralistes.

L'étude ECOGEN a montré que la fréquence des consultations en médecine générale en France pour iatrogénie était de 4,3% soit une consultation par jour et par médecin généraliste. La iatrogénie représentait un des 10 diagnostics les plus fréquents en consultation. (15) Une thèse sur l'identification de la iatrogénie dans les dossiers médicaux de 47 médecins généralistes avait recueilli 2380 cas de iatrogénie identifiés sur 35 mois. Un questionnaire avait aussi été envoyé à 10 000 médecins généralistes par email. Sur 845 médecins ayant répondu, 89,7% notaient la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux mais 59% des médecins ne déclaraient pas la iatrogénie aux CRPV. De plus, 43,1% des médecins répondants ne connaissaient pas la démarche officielle de déclaration de la iatrogénie. (16)

De plus, les médecins généralistes prennent en charge des patients qui ne consulteront pas les autres intervenants du système de santé en soins secondaires et tertiaires. Cette notion a été mise en avant par White et al. en 1961. Les auteurs avaient réalisé l'estimation suivante : dans une population de 1000 habitants, sur 750 personnes signalant une maladie, 250 personnes consultaient un médecin et notamment un médecin généraliste, et seulement 9 étaient hospitalisées. (17) Ces résultats sont résumés dans le schéma 2.

## Schéma 2 : Carré de White (17)



La majorité des notifications spontanées recueillies par les CRPV proviennent du milieu hospitalier et ne représentent probablement pas les problématiques de iatrogénie de la population générale. Les médecins généralistes identifient un grand nombre d'effets indésirables médicamenteux qui pourraient fournir des informations précieuses et complémentaires de celles des milieux hospitaliers concernant la iatrogénie aux autorités de santé.

### 3.3. Déterminants de la sous notification

Une revue systématique de la littérature a montré que l'entraînement et la spécialité médicale étaient associés à plus de notifications dans 76% des articles. Concernant les comportements, le manque de connaissance du système de notifications est la cause la plus fréquente de sous-notification dans 95% des articles. La peur de paraître ridicule était associée à une sous-notification dans 72% des articles étudiés. L'indifférence et le doute sur la responsabilité du médicament dans la réaction observée étaient deux causes intriquées apparaissant dans 67% des études. Dans les études à plus haut niveau de preuves, la complaisance était aussi un facteur déterminant : c'est la conviction que tous les effets indésirables des médicaments mis

sur le marché sont connus et que seuls les médicaments sécuritaires sont mis sur le marché. Dans 35% des articles, les notifications étaient considérées comme trop bureaucratiques et trop compliquées à réaliser. Deux articles avaient montré que le niveau d'éducation ou d'entraînement en pharmacovigilance étaient associés à un taux plus élevé de notifications. (18)

Une autre revue de la littérature a identifié les causes principales de sous-notification : l'ignorance du système de notification, l'insécurité quant à la nécessité d'être certain du lien entre le médicament et l'effet indésirable et enfin l'indifférence qui correspond à un manque d'intérêt ou un manque de temps de la part des praticiens. Une cause supplémentaire avait aussi été mise en avant : le manque d'entraînement en pharmacovigilance. (19)

Dans une autre étude, un questionnaire avait été envoyé à des médecins Allemands ayant été sélectionnés au hasard ou bien ayant déclaré au moins un effet indésirable médicamenteux. Presque 20% des médecins de l'échantillon sélectionné au hasard ont déclaré ne pas connaître l'existence d'un système national de déclaration des effets indésirables médicamenteux. Et près de 30% d'entre eux ont déclaré ne pas savoir comment déclarer ni connaître les règles de conduite officielles. (20)

Une méconnaissance du système de pharmacovigilance et un manque d'entraînement aux déclarations d'effets indésirables semblent être les causes majeures modifiables pour augmenter le taux de notifications. L'éducation des professionnels de santé pourrait jouer un rôle majeur dans leur implication dans la pharmacovigilance.

#### **4. Améliorer le taux de notifications pour une pharmacovigilance efficace**

##### **4.1. Les actions entreprises**

De nombreuses interventions ont été testées auprès des professionnels de santé. Une revue de la littérature a étudié 46 interventions différentes. L'étude a montré qu'en général, les interventions étaient efficaces. Elles étaient plus efficaces lorsqu'elles étaient répétées que lorsque l'intervention était unique. Les interventions augmentaient le taux de notification mais amélioraient aussi la pertinence des



notifications. Cependant leur effet était limité dans le temps et durait 3 ans au maximum. Plus l'intervention était éloignée dans le temps, plus son effet était progressivement réduit. (21)

Une étude menée aux Pays-Bas a comparé deux méthodes d'intervention sur des médecins généralistes. L'une était basée sur la pratique et orientée sur les compétences, l'autre était basée sur la lecture. Cette dernière encourageait les notifications mais elles n'étaient jamais obligatoires ou récompensées. L'objectif de la méthode basée sur la pratique était d'incorporer les compétences à acquérir dans la pratique quotidienne. Les médecins généralistes ayant reçu un entraînement pratique avaient notifié significativement plus que ceux ayant reçu un entraînement basé sur la lecture. De plus, les notifications étaient mieux documentées et concernaient plus souvent des événements non connus. Cette étude tend aussi à montrer que les étudiants en médecine générale, étant encore en phase de formation pourraient avoir de plus profonds changements d'attitude que lors d'une intervention plus tardive dans leur carrière médicale. (22)

## **4.2. E-learning**

Le e-learning est un mode d'enseignement qui utilise des technologies multimédias par internet pour améliorer la qualité de l'apprentissage en facilitant d'une part l'accès à des ressources et à des services, et d'autre part les échanges et la collaboration à distance. La technologie internet permet une distribution élargie du contenu digital et peut toucher de nombreux utilisateurs simultanément à n'importe quel moment et à n'importe quel endroit. Les apprenants ont le contrôle sur les séquences d'apprentissage, le rythme d'apprentissage et le temps dédié ce qui permet d'ajuster leur expérience à leurs objectifs personnels. Les nombreuses études réalisées dans le milieu médical, infirmier ou dentaire ont montré qu'en termes d'apprentissage, le e-learning était équivalent aux méthodes traditionnelles. Deux études avaient évalué l'efficacité de l'apprentissage et l'une des deux avait montré que le e-learning était plus efficace que les méthodes traditionnelles. De plus, les étudiants étaient très satisfaits de ce type d'apprentissage notamment grâce à la facilité d'utilisation et d'accès, la navigation et l'interactivité de la méthode par e-learning. (23)

En France, une thèse a évalué l'efficacité d'un module de formation en ligne pour l'économie des antibiotiques critiques en médecine générale. La médiane des notes obtenues au questionnaire de préformation était à 65/100. Celle des notes obtenues au questionnaire de post-formation était de 90/100. La formation avait permis une augmentation significative des connaissances des médecins généralistes ayant participé au module de formation. (24) Une autre thèse a évalué un e-learning sur la vaccination auprès des médecins généralistes des pays de la Loire. Le score médian de bonnes réponses aux cas cliniques de la première phase était de 59 et le score médian pour le post-test était de 64. La différence n'était pas significative mais tous les participants au post-test n'avaient pas fait le e-learning. Les participants estimaient pour 75% avoir progressé entre le e-learning et le post-test. L'analyse des réponses au post-test retrouvait une différence significative entre ceux qui avaient participé au e-learning et ceux qui ne l'avaient pas fait. (25)

Nous avons souhaité réaliser une intervention par e-learning pour sensibiliser les médecins généralistes à la pharmacovigilance et les encourager à déclarer les effets indésirables médicamenteux qu'ils rencontrent dans leur pratique. Nous leur avons lancé un challenge de réaliser deux notifications d'effets indésirables médicamenteux dans les deux mois suivant leur participation afin de les inciter à mettre en pratique les connaissances acquises dans le e-learning.

# MATERIEL ET METHODES

## **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale prospective observationnelle visant à évaluer le taux de déclarations d'effets indésirables médicamenteux suite à une formation de sensibilisation à la pharmacovigilance.

## **2. Population étudiée**

La population cible était l'ensemble des médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure. La population étudiée était les participants au e-learning ayant complété les deux questionnaires parmi la population cible.

Les critères d'exclusion étaient :

- Une autre spécialité que la médecine générale
- Un autre département d'exercice
- Aucun ou un seul questionnaire complété sur les deux

## **3. Objectif principal de l'étude**

Evaluer l'impact d'un e-learning sur le nombre de notifications et de questions au CRPV de Rouen par les médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure dans les trois mois suivant la première diffusion du e-learning.

## **4. Objectif secondaire**

Etablir un état des lieux des pratiques avant l'intervention et évaluer l'impact de la formation sur celles-ci.

## **5. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était le nombre de déclarations spontanées ou de questions parvenues au CRPV de Rouen par les médecins généralistes participants

dans les trois mois suivant la diffusion du e-learning comparé aux trois mêmes mois de l'année précédente. Cela permettait de s'affranchir d'éventuels biais liés à la saisonnalité de l'activité médicale. Ce critère d'évaluation a été étudié par rapport au taux de participation des médecins généralistes au e-learning.

## **6. Critère de jugement secondaire**

Le critère de jugement secondaire était l'analyse des réponses aux questionnaires de pré et post formation.

## **7. Elaboration du e-learning**

Le e-learning était composé de quatre parties disponibles sur la page d'accueil du e-learning (Annexe 3) :

**Première partie** : Un questionnaire composé de cinq questions principales avec éventuellement des sous-questions évaluant l'état des lieux des pratiques concernant les effets indésirables médicamenteux. (Annexe 4)

**Deuxième partie** : une vidéo PowerPoint commentée synthétisant les informations principales sur comment et pourquoi déclarer les effets indésirables médicamenteux. A la fin de ce PowerPoint, nous lançons un défi aux participants. Le défi était de réaliser deux notifications d'effets indésirables médicamenteux dans les deux mois suivant la participation au e-learning. (Annexe 5)

**Troisième partie** : un second questionnaire de cinq questions principales avec éventuellement des sous-questions évaluant l'avis des médecins généralistes sur le e-learning et l'éventuel impact sur leur pratique. (Annexe 6)

Chaque questionnaire ne pouvait être réalisé qu'une seule fois par participant, mais la vidéo pouvait être visualisée un nombre illimité de fois.

**Quatrième partie** : Les informations utiles pour notifier au CRPV de Rouen ou via le portail de signalement étaient détaillées en bas de la page d'accueil du e-learning.

Le e-learning était hébergé sur la plateforme pédagogique ouverte Mon Univ'R de l'Université de Rouen Normandie accessible à l'adresse : <https://monunivr.univ-rouen.fr>. Elle est gérée par le Service des Usagers du Numérique qui m'a accompagnée pour l'utilisation de la plateforme et l'édition des questionnaires.

Le PowerPoint vidéo a été créé par moi-même en collaboration avec les professionnels de santé du CRPV de Rouen qui m'ont apporté leur aide et ont vérifié l'ensemble des informations contenues dans le e-learning. Nous souhaitons mettre en avant l'intérêt des déclarations d'effets indésirables médicamenteux aux CRPV et expliquer les différents moyens de déclaration à la disposition des professionnels de santé. Pour construire le e-learning nous nous sommes appuyés sur l'approche analytique qui est illustrée par la méthode ADDIE. Cela permet de décomposer l'ingénierie pédagogique du e-learning en différentes étapes : Analyse, Design, Développement, Implantation et Evaluation. Cette méthode est détaillée dans le guide de la HAS. (26)

L'enregistrement et le montage vidéo ont été réalisés dans les studios de l'Université de Rouen par la technicienne audiovisuel du Service des Usagers du Numérique.

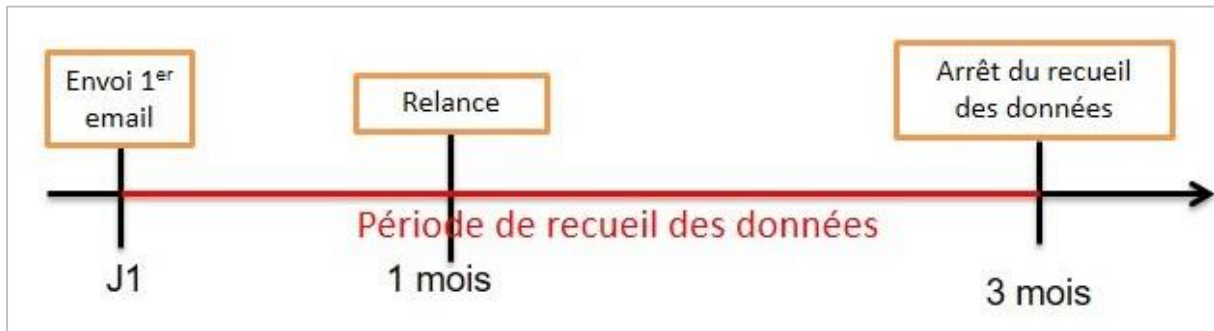
L'ensemble de cette intervention était brève et la vidéo durait moins de cinq minutes pour rester attractive et s'adapter à la pratique des médecins généralistes.

## **8. Déroulement de l'étude**

Un email (Annexe 2) contenant une brève explication de l'étude et un lien vers la plateforme Mon Univ'R a été envoyé à la population cible via quatre listes de diffusion différentes. L'Union Régionale des Médecins Libéraux de Rouen (URML) l'a diffusé à tous les médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure de leur liste de contacts. Il a aussi été envoyé par le syndicat des Remplaçants Généralistes et Jeunes Installés en Normandie (REGJIN) à leurs abonnés. Il a été envoyé aux internes de médecine générale de Rouen de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année. Et enfin, aux médecins généralistes de la liste de contacts du CRPV et du département de médecine générale (DUMG) afin de toucher le plus de médecins généralistes possible.

Une relance systématique était faite 1 mois après l'envoi du premier email pour chacun des groupes.

### Schéma 3 : Période de recueil des données



Le recueil des données a eu lieu du 04 avril 2019 au 04 juillet 2019, c'est-à-dire dans les trois mois après la première sollicitation par email. Les médecins répondaient aux questionnaires sur la plateforme de façon anonyme. Chaque questionnaire complété obtenait automatiquement un numéro attribué par la plateforme. Les réponses aux questionnaires étaient extraites et analysées de façon anonyme.

Le recueil des données concernant les déclarations aux CRPV a été réalisé du 04 avril au 04 juillet 2019 en comparaison aux trois mêmes mois de l'année précédente, du 04 avril au 04 juillet 2018. Les données de la banque locale de pharmacovigilance ont été extraites et traitées de façon anonyme. Lors de chaque déclaration ou question au CRPV faite par un médecin généraliste il lui était demandé s'il avait participé au e-learning afin d'identifier les notifications ou questions en lien avec l'étude.

## **9. Analyse statistique**

Les pourcentages avec leur intervalle de confiance à 95% du type Clopper-Pearson mid-P ont été calculés sur la page web du Docteur Gillibert André du CHU de Rouen disponible à l'adresse suivante : <http://andre.gillibert.fr/stats/cpmidp.html>.

## **10. Ethique**

Cette étude ne traite pas de données à caractère personnel et donc en accord avec la déléguée de la protection des données de l'Université de Rouen, l'étude a fait l'objet

d'une inscription au registre des activités de traitement de l'Université. Un document explicatif sur la protection des données personnelles (Annexe 7) était disponible sur la page d'accueil du e-learning pour les participants. L'étude a eu l'approbation du Comité d'Ethique pour la Recherche Non-Interventionnelle du CHU de Rouen (CERNI). C'est un comité d'éthique institutionnel de la recherche, consultatif. Ses membres font partie de la commission d'évaluation scientifique des projets de recherche du CHU. L'étude n'a pas nécessité de déclaration à la CNIL, ni au Comité de Protection des Personnes.

# RESULTATS

## 1. Participation des médecins généralistes au e-learning

Nous avons diffusé l'email (Annexe 2) invitant les médecins généralistes à participer au e-learning via quatre listes de diffusion différentes, avec une relance systématique un mois après le premier email. L'une des quatre listes de diffusion était celle de l'URML. Cette structure a pu nous indiquer le nombre de personnes ayant ouvert l'email ainsi que le nombre de personnes ayant cliqué sur le lien vers le e-learning. Ces chiffres sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médecins atteints par l'email envoyé par l'URML. URML : Union Régionale des Médecins Libéraux

Liste de diffusion	Emails envoyés (n= 2160)	Emails ouverts (n=675)		Clics sur le lien (n=53)	
		Effectif	%	Effectif	%
<b>URML</b>	1084	329	30,35% (IC à 95% [27,67-33,14])	17	5,17% (IC à 95% [3,14-7,98])
<b>Relance</b>	1076	346	32,16% (IC à 95% [29,41-34,99])	36	10,40 % (IC à 95% [7,5-13,96])

Au total, 53 soit 4,89% (IC à 95% [3,72-6,30]) des 1084 personnes sollicitées par l'email ont cliqué sur le lien vers le e-learning.

Suite au premier email, parmi les 17 personnes ayant cliqué sur le lien vers le e-learning, 5 personnes ont réalisé l'inscription sur la plateforme d'enseignement soit 29,41% (IC à 95% [11,66-53,68]). Suite à la relance, pour les 36 personnes ayant cliqué sur le lien, 5 personnes se sont inscrites, soit 13,89% (IC à 95% [5,27-28,13]).

Les taux d'inscription sur la plateforme contenant le e-learning par liste de diffusion sont résumés dans le tableau 2.



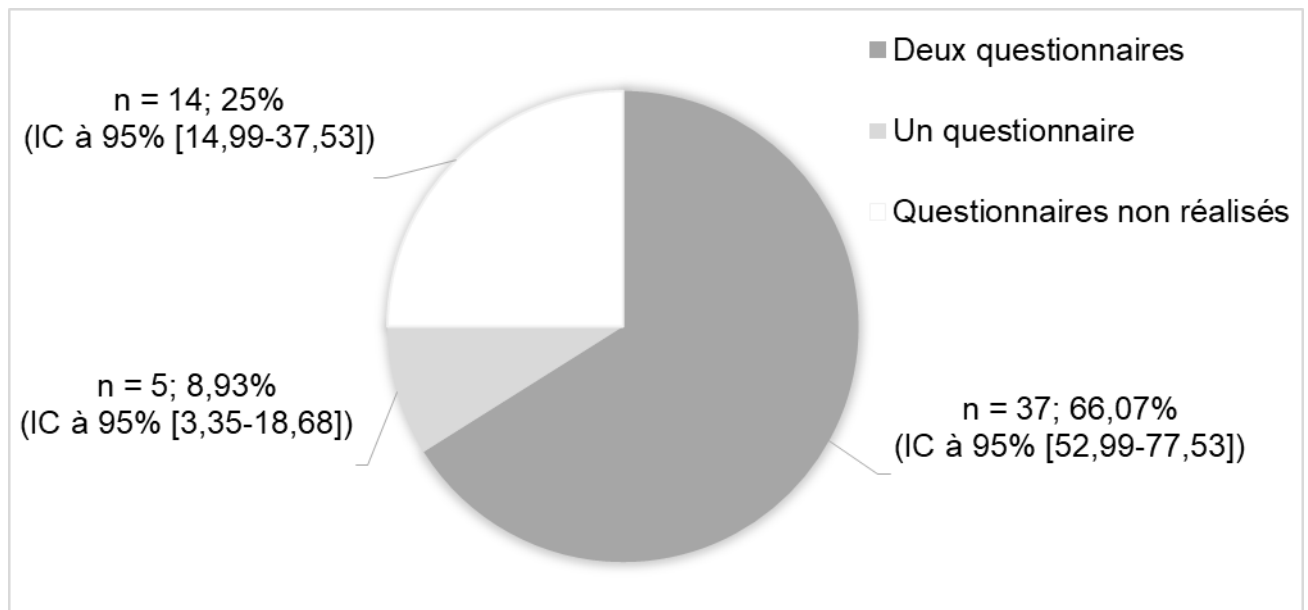
Tableau 2 : Inscriptions à la plateforme d'enseignement. REGJIN : Syndicat des Jeunes Médecins Généralistes installés et des Remplaçants de Normandie, CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance, DUMG : Département Universitaire de Médecine générale de Rouen

Liste de diffusion	Emails envoyés	Inscription sur la plateforme	
		Effectif	%
URML	1084	10	0,92% (IC à 95% [0,47-1,64])
REGJIN	150	15	10% (IC à 95% [5,92-15,61])
Internes médecine générale	175	20	11,43% (IC à 95% [7,32-16,80])
CRPV et DUMG	125	11	8,80% (IC à 95% [4,72-14,78])
<b>Total</b>	<b>1534</b>	<b>56</b>	<b>3,65% (IC à 95% [2,80-4,68])</b>

Dans l'effectif total, trois pharmaciens s'étaient inscrits et ont été exclus des analyses selon les critères de non inclusion initiaux expliqués dans la partie Matériel et Méthodes.

Les 56 médecins généralistes inscrits sur la plateforme devaient compléter deux questionnaires (Annexes 4 et 6) pour achever le e-learning. Le taux de participation par questionnaire est résumé dans la figure 1.

Figure 1 : Achèvement des questionnaires par les médecins généralistes (n = 53)

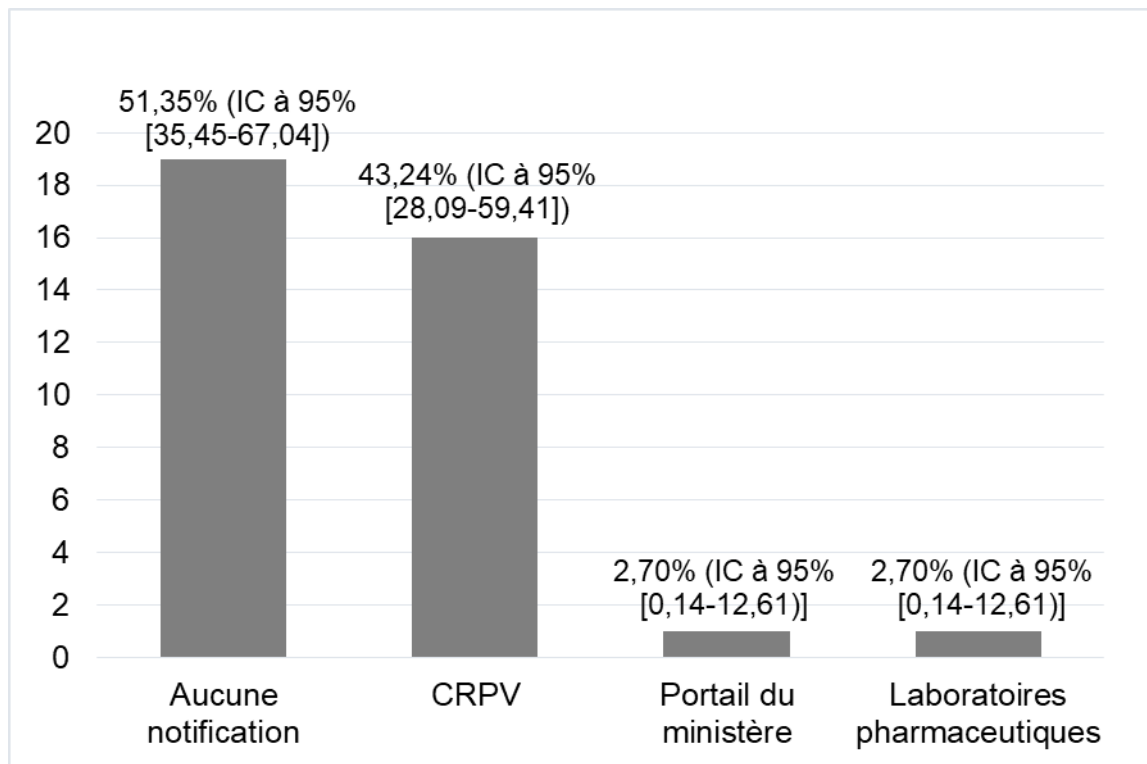


Les médecins généralistes n'ayant pas rempli les deux questionnaires ont été exclus de la suite de l'étude selon les critères de non inclusion initiaux indiqués dans la partie Matériel et Méthodes.

## **2. Enquête auprès des médecins généralistes**

Trente-sept médecins avaient achevé le e-learning. Parmi eux, 29 soit 78,38% (IC à 95% [63,04-89,42]) exerçaient en Seine Maritime et 8 soit 21,62% (IC à 95% [10,58-36,96]) exerçaient dans l'Eure.

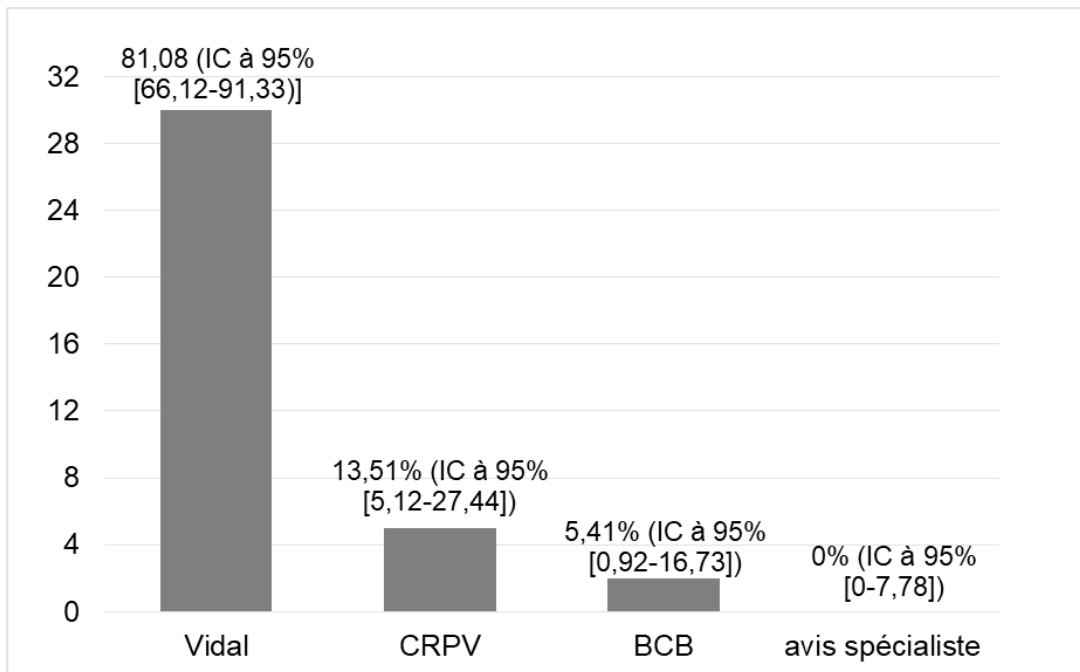
Figure 2 : Notification des effets indésirables médicamenteux



Dix-huit médecins soit 48,65% (IC à 95% [32,95-64,55]) avaient déclaré avoir déjà notifié un effet indésirable médicamenteux et 19 médecins généralistes soit 51,35% IC à 95% [35,45-67,04] n'avaient jamais notifié d'effet indésirable médicamenteux.

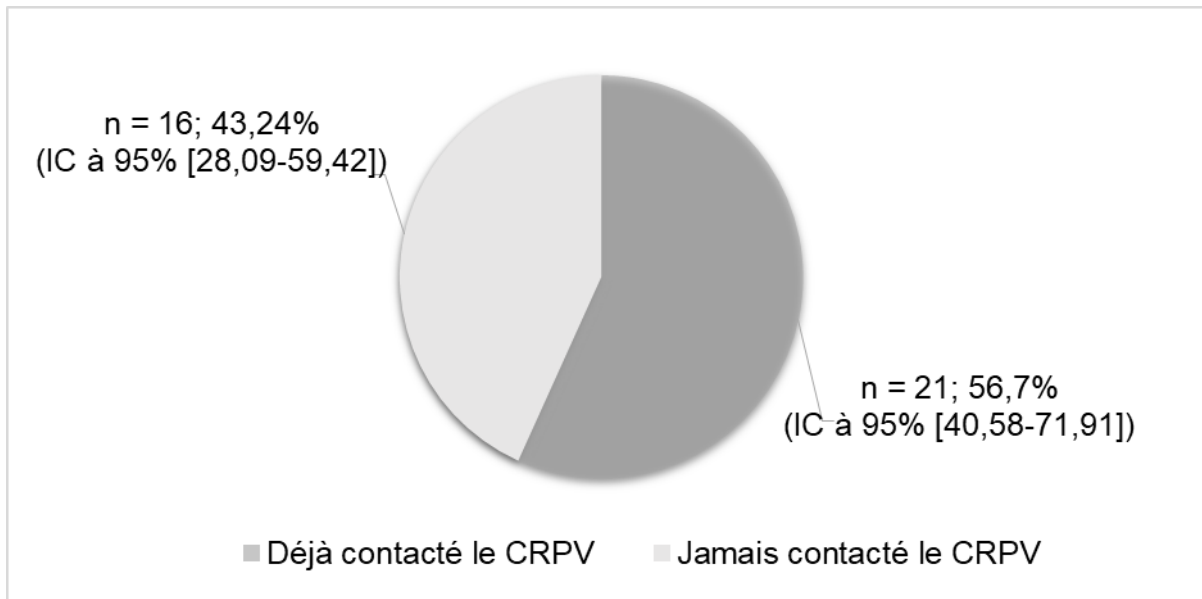
Concernant les effets indésirables médicamenteux, les différentes sources d'informations utilisées par les médecins sont exposées dans la figure 3.

Figure 3 : Sources d'information sur les effets indésirables médicamenteux. BCB :  
Banque Claude Bernard



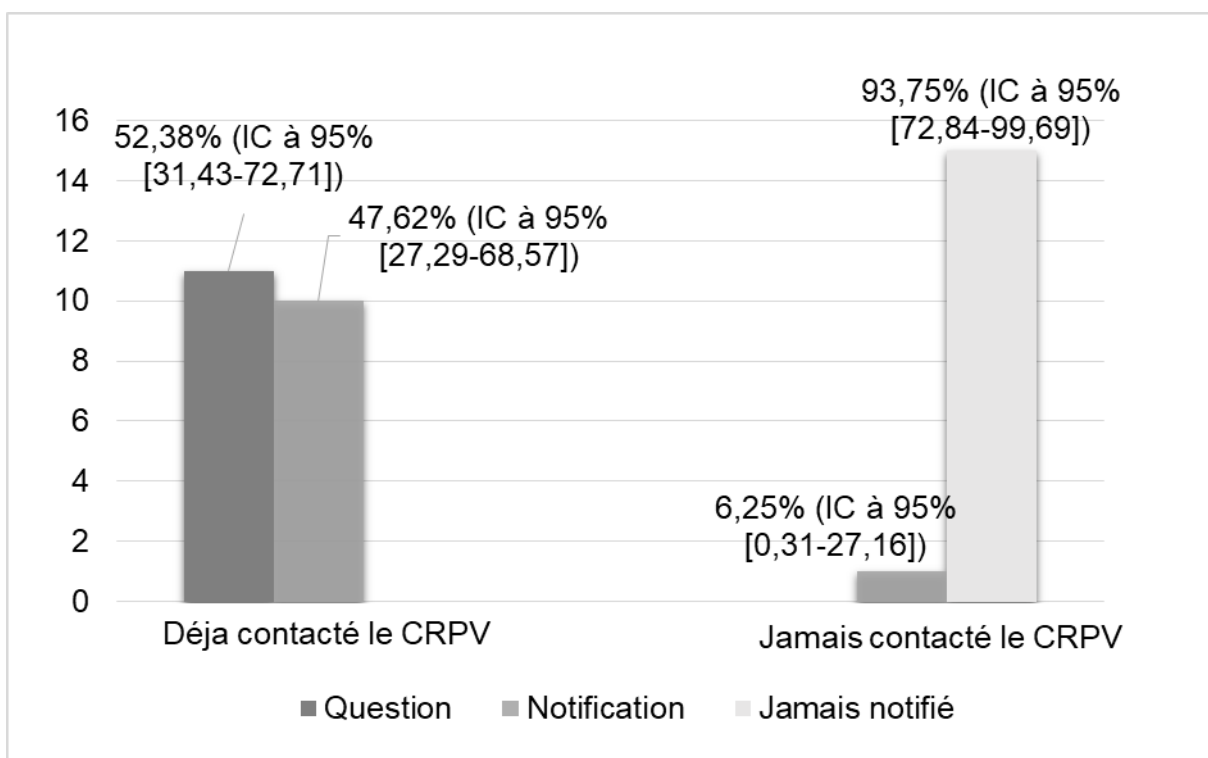
Parmi les 5 personnes ayant déclaré le CRPV comme source d'informations, toutes avaient déjà notifié un effet indésirable dont 4 médecins directement au CRPV et 1 médecin avait notifié via le portail du ministère. Alors que les médecins généralistes n'ayant jamais déclaré un effet indésirable utilisaient le Vidal ou la Banque Claude Bernard comme source d'informations sur les effets indésirables médicamenteux. Le nombre de médecins généralistes ayant déjà contacté le CRPV a été résumé dans la figure 4.

Figure 4 : Médecins généralistes ayant déjà contacté le CRPV



Parmi les médecins généralistes ayant déjà contacté le CRPV nous avons étudié le type de contact qu'ils ont eu et parmi ceux n'ayant jamais contacté le CRPV nous avons dénombré les médecins généralistes ayant déjà notifié. Ces chiffres sont résumés dans la figure 5.

Figure 5 : Type de contact avec le CRPV et nombre de médecins ayant déjà notifié



### 3. Evaluation du e-learning

Dans la population de l'étude, 33 personnes soit 89,19% (IC à 95% [75,95-96,47]) ont trouvé la formation utile et 4 personnes n'ont pas trouvé la formation utile soit 10,81% (IC à 95% [3,53-24,05]). Ces derniers ont expliqué pourquoi et leurs commentaires sont exposés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Commentaires des médecins n'ayant pas trouvé la formation utile

Déjà notifié		Pourquoi la formation n'a pas été utile?
Médecin 1	Oui	« Peu d'informations nouvelles »
Médecin 2	Oui	« Déjà au courant de la procédure et de l'importance »
Médecin 3	Oui	« En fait, peu d'info que je ne connaissais pas, pas de renseignement pratique »
Médecin 4	Non	

### 4. Les notifications spontanées et la médecine générale

Les 37 médecins généralistes participants, soit 100% (IC à 95% [92,22-1]) voient un intérêt médical aux déclarations d'effets indésirables.

Deux questions leur ont été posées ensuite :

- Pensez-vous que les déclarations d'effet indésirable puissent s'intégrer dans la pratique d'un médecin généraliste?
- Pensez-vous les intégrer à votre propre pratique?

Leur avis concernant ces deux questions est résumé dans le tableau 4.

Tableau 4 : Avis des médecins généralistes sur les notifications spontanées

		Peuvent-elles s'intégrer à la pratique d'un médecin généraliste?					
		Oui		Non		Total	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<b>Pensez-vous les intégrer à votre pratique ?</b>	<b>Oui</b>	30	81,08% (IC95[66,12-91,33])	2	5,41% (IC95[0,92-16,73])	32	86,49% (IC95[72,56-94,88])
	<b>Non</b>	1	2,70% (IC95[0,13-12,61])	4	10,81% (IC95[3,53-24,05])	5	13,51% (IC95[5,12-27,44])
	<b>Total</b>	31	83,78% (IC95[69,29-93,15])	6	16,21% (IC95[6,85-30,71])		

Deux médecins pensent que les notifications spontanées ne peuvent pas s'intégrer à la pratique d'un médecin généraliste mais pensent tout de même les intégrer à leur propre pratique, l'un des deux a commenté : «Le planning! Le temps, et/ou le manque de rémunération/reconnaissance pour cette tâche ». La seconde personne n'a pas donné son avis.

Une personne pense que les notifications spontanées peuvent s'intégrer à la pratique mais ne pense pas le faire et a commenté : « Une démarche administrative supplémentaire sous lesquelles nous croulons déjà...et qui ampute un peu plus le temps passé avec les patients...mais j'essaierai d'en faire ... ». Six personnes pensent qu'il est impossible d'intégrer les notifications spontanées à la pratique d'un médecin généraliste, leurs avis sont regroupés dans le tableau 5. Certains médecins ont évoqué plusieurs raisons et un médecin n'a pas donné son avis.

Tableau 5 : Avis des médecins sur l'intégration des notifications spontanées dans la pratique de la médecine générale

<b>Effectif (n=6)</b>	<b>Pourquoi les notifications ne peuvent pas s'intégrer à la pratique d'un médecin généraliste?</b>
4	Manque de temps
1	Une obligation supplémentaire
1	Moins de temps consacré aux patients
1	Manque de rémunération/reconnaissance

Quatre médecins pensent que les notifications spontanées ne peuvent pas s'intégrer à la pratique des médecins généralistes et ne pensent pas les intégrer à leur propre pratique. Ils évoquent tous un manque de temps.

A la fin du e-learning nous avons lancé un défi de réaliser 2 notifications spontanées dans les 2 mois suivant la visualisation de la vidéo. Vingt-quatre médecins soit 64,86% (IC à 95% [48,61-78,87]) ont déclaré tenter de relever le défi et 13 personnes soit 35,14% (IC à 95% [21,13-51,14]) ne souhaitent pas le tenter. Ces derniers ont évoqué plusieurs raisons qui sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Raisons évoquées par les médecins ne souhaitant pas relever le défi

<b>Pourquoi ne pas tenter de relever le défi?</b>	<b>Effectif (n=13)</b>
Ne rencontrent pas suffisamment d'effets indésirables médicamenteux	<b>4</b>
Manque de temps	<b>3</b>
Congés maternité ou vacances	<b>2</b>
Activité de garde ou n'exerce pas suffisamment en soins primaires	<b>2</b>
D'autres défis à relever	<b>1</b>
Notifiera si l'occasion se présente	<b>1</b>

### **5. Impact du e-learning**

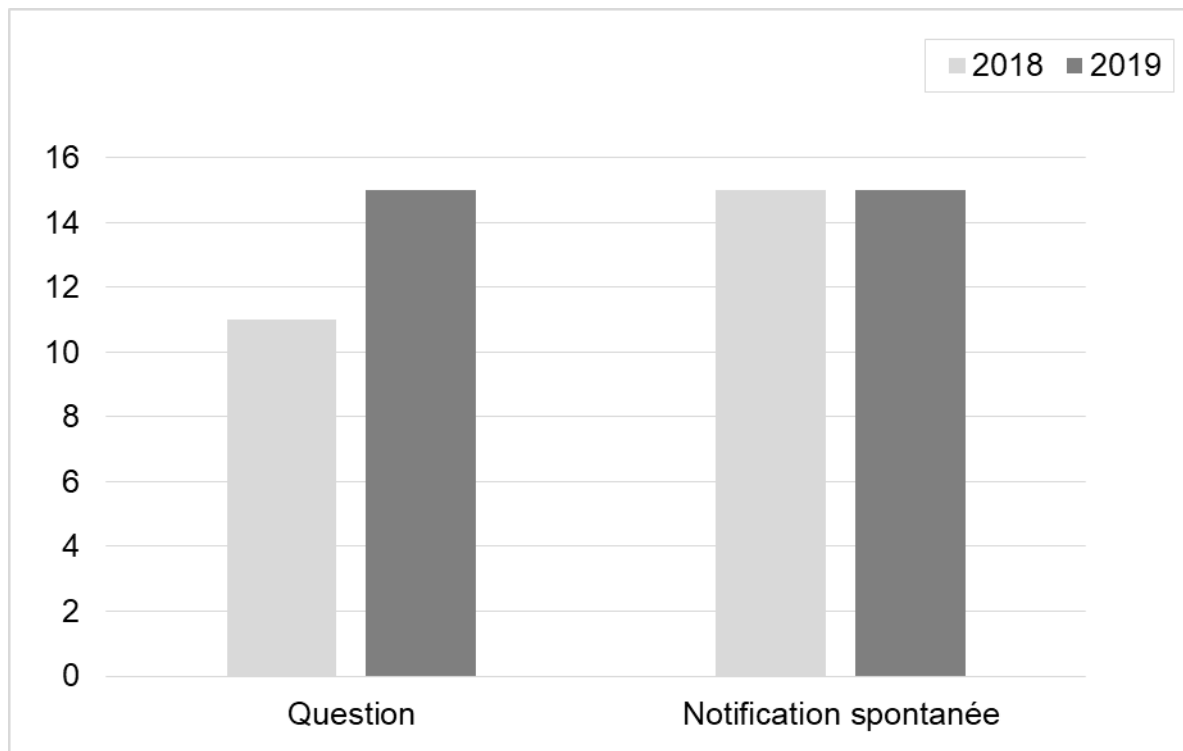
Entre le 4 avril et le 4 juillet 2019, deux médecins généralistes ont contacté le CRPV de Rouen et ont déclaré l'avoir fait suite à leur participation au e-learning soit 5,41% (IC à 95% [0,92-16,73]) des 37 participants au e-learning. L'un des deux a posé une question et l'autre a notifié un effet indésirable. Ces médecins avaient déjà notifié ou posé une question au CRPV auparavant.

Aucun participant au e-learning n'a relevé le défi de deux notifications dans les deux mois suivant la participation au e-learning que nous avons lancé.

Sur la période de recueil des données, du 4 avril au 4 juillet 2018, 26 médecins généralistes ont contacté le CRPV de Rouen pour une notification spontanée ou pour une question. Du 4 avril au 4 juillet 2019, 30 médecins généralistes ont contacté le CRPV de Rouen pour une notification spontanée ou pour une question. Les résultats sont résumés dans la figure 6.



Figure 6 : Nombre de notifications et de questions au CRPV de Rouen sur la période de recueil des données



On note une légère, bien que non significative, tendance à l'augmentation par rapport l'année précédente qui n'est pas liée au e-learning.

# DISCUSSION

## **1. Méthodologie de l'étude**

Cette étude prospective observationnelle a été envoyée au plus grand nombre possible de médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure mais seulement 37 médecins ont complété le e-learning. Nos observations faites sur un si faible nombre de participants sont donc limitées et non extrapolables à la population générale. Il était difficile d'estimer le nombre de répondants à cette étude mais on s'attendait tout de même à un nombre plus élevé. Une étude diffusée de façon similaire à la nôtre, évaluant le désir de participation à la recherche des médecins généralistes, avait diffusé des questionnaires à 3002 médecins généralistes par l'intermédiaire de l'URML et avait eu un taux de participation de 16,3%. Les questionnaires étaient envoyés par voie postale suivis de deux relances par voie électronique. (27)

## **2. Résultats et interprétation**

### **2.1. Taux de participation au e-learning**

Pour cette étude, nous avons utilisé toutes les listes de diffusion à notre disposition pour solliciter le plus grand nombre possible de médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure. Au total, on suppose que 1534 médecins généralistes ont reçu au moins un email et 56 soit 3,65% (IC à 95% [2,80-4,68]) se sont inscrits sur la plateforme. Un des biais de ce calcul global est que certains médecins généralistes ont pu être inscrits dans plusieurs listes de diffusion différentes. Le nombre de médecins sollicités peut donc être plus faible.

Le taux d'inscription à la plateforme était le plus élevé dans la population des internes de médecine générale à 11,43% (IC à 95% [7,32-16,80]), les médecins du REGJIN avaient un taux d'inscription équivalent à 10% (IC à 95% [5,92-15,61]). Les médecins du DUMG et ceux de la liste de contacts du CRPV ont eu un taux d'inscription à 8,80% (IC à 95% [4,72-14,78]). En comparaison, le taux d'inscription à la plateforme des médecins sollicités par l'URML était très faible à 0,92% (IC95 [0,47-1,64]). Cette différence peut être expliquée par le fait que la liste de diffusion de l'URML concerne

des médecins généralistes installés qui reçoivent probablement un grand nombre de sollicitations par email et sont donc moins enclins à participer à des études. Les internes de médecine générale et les médecins sollicités par le REGJIN peuvent être plus enclins à participer à des études de ce type, étant eux-mêmes concernés par la réalisation d'un travail de thèse récent ou à venir. Concernant les médecins du département de médecine générale et les contacts du CRPV, il se peut qu'ils soient plus facilement enclins à participer à un travail de thèse ou qu'ils soient plus sensibilisés à la pharmacovigilance.

Une étude réalisée en 2008 au Danemark a diffusé un programme de e-learning sur les recommandations pour la démence à l'ensemble des 3632 médecins généralistes du territoire. Le mode de diffusion du e-learning était assez similaire à celui de notre étude. Un email a été diffusé à tous les médecins généralistes de l'Association Danoise Médicale, il a aussi été mentionné sur la page d'accueil des sites de l'Association Danoise Médicale et du Collège Danois de Médecine Générale ainsi que sur leurs journaux périodiques. Sur la période d'étude de six mois, 192 médecins généralistes soit 5,3% des médecins généralistes Danois s'étaient inscrits sur la plateforme de e-learning. Au total, 125 personnes soit 66% des inscrits avaient complété le e-learning. Les membres du Collège Danois de Médecine Générale étaient plus enclins à utiliser le e-learning avec un odds ratio à 2,2. (28)

Le taux d'inscription à ce e-learning est légèrement plus élevé que celui de notre étude mais le taux d'achèvement du e-learning après inscription était similaire au notre.

## **2.2. Efficacité d'une démarche par email**

Les données fournies par l'URML concernant le nombre de médecins généralistes ayant ouvert l'email nous permettent de savoir qu'environ 2/3 des médecins généralistes sollicités n'ont pas eu accès à l'information contenue dans l'email. Ces chiffres correspondent aux taux habituels d'ouverture des emails diffusés par l'URML Normand qui sont entre 25 et 35% quelque en soit le thème. Afin de toucher un plus grand nombre de médecins, il serait intéressant de multiplier les moyens de contact avec les médecins généralistes et par exemple associer nos emails à un contact téléphonique ou par lettre.

Une étude complémentaire à celle réalisée au Danemark en 2008 a été réalisée un an plus tard sur 320 médecins généralistes de Copenhague. Le groupe témoin était démarché de la même façon que dans l'étude précédente alors que le groupe intervention, en plus de cette démarche, avait reçu trois lettres par courrier les incitant à réaliser le e-learning. Dans le groupe intervention, 12 médecins généralistes soit 7,5% s'étaient au moins connectés une fois à la plateforme contre 3 soit 1,9% dans le groupe témoin. Ces relances augmentaient la probabilité des médecins généralistes du groupe intervention de participer au e-learning d'un facteur 8 comparé au groupe contrôle. (29)

Une thèse de 2016 a évalué le taux de participation des médecins généralistes à un e-learning sur l'économie des antibiotiques critiques en médecine générale. Sur 487 médecins généralistes contactés par email, 121 médecins avaient accepté de réaliser la formation soit 25% (IC95 [21%-29%]) et 72 médecins soit 60% des médecins ayant accepté de participer avaient complété la formation. Les médecins généralistes recevaient un email de relance par semaine et 60% des participants avaient mis au maximum 10 jours entre leur inscription au site de la formation et leur première connexion. Ils avaient reçu un email de relance. Le seuil des 90% des participants a été atteint au bout de 35 jours soit après 5 emails de relance. Cette étude a eu un taux de participation élevé. Il semble donc que la répétition des relances ait augmenté le taux de participation à la formation. (24)

Un accompagnement des participants pour les encourager à participer semble donc important dans ce type de formation numérique.

Une étude de 2005 sur la pharmacovigilance réalisée au Royaume uni, avait diffusé un bulletin d'apprentissage à distance à 1745 médecins généralistes les invitant à réaliser un QCM de 20 questions basées sur le contenu du bulletin. Aucune relance n'avait été faite. Les médecins ayant répondu correctement au QCM recevaient des crédits de formation. Et les médecins qui réalisaient trois déclarations d'effets indésirables de bonne qualité dans les 12 mois suivant leur participation recevaient des crédits de formation supplémentaires. Le taux de participation à cette étude était de 27% des médecins généralistes sollicités soit 477 personnes et l'augmentation significative du nombre de déclarations et de la qualité de ces déclarations a montré que l'intervention était efficace. (30)

### **2.3. Freins méthodologiques**

Entre l'envoi du premier et du second email, on a considéré les modifications de la liste de diffusion de l'URML comme négligeables puisque la relance était intervenue seulement 1 mois après le premier email. Donc, le nombre total de médecins sollicités par l'URML était estimé à 1084.

Parmi les 1084 médecins généralistes sollicités, 53 soit 4,89% (IC à 95% [3,72-6,30]) avaient cliqué sur le lien. Ils étaient donc des participants potentiels au e-learning. Le taux d'inscription sur la plateforme d'enseignement étant bien inférieur au taux de clics sur le lien, on peut supposer que l'obligation d'inscription a été un frein à la participation au e-learning. Nous avons choisi la plateforme Mon Univ'R de l'Université de Rouen car elle correspondait parfaitement à l'utilisation que l'on souhaitait en faire. C'est une plateforme pédagogique ouverte qui a pour vocation de proposer un ensemble de ressources et d'activités ouvertes, à finalité pédagogique, d'orientation, de positionnement ou de vulgarisation scientifique. L'accès aux ressources et activités hébergées sur cette plateforme est totalement libre et gratuit. Grâce aux données de l'URML on a pu constater que l'inscription nécessaire pour l'accès à cette plateforme a potentiellement été un frein pour beaucoup de participants éventuels.

Le second frein méthodologique a été de séparer les deux questionnaires à compléter avant et après la vidéo. Cinq personnes soit 9,43% des inscrits n'ont réalisé qu'un seul questionnaire sur les deux. Elles ont dû être exclues de l'étude. Un seul questionnaire à la fin du e-learning aurait peut-être permis d'obtenir plus de réponses exploitables.

Bien que cela ne soit pas l'objectif de cette étude, l'analyse de la participation des médecins généralistes à ce travail montre que l'approche numérique permet de toucher un grand nombre de personnes mais qu'en réalité seule une partie reçoit le message diffusé et que l'on perd des participants chaque étape à réaliser.

### **2.4. Enquête auprès des médecins généralistes**

Dans notre étude, 51,35% IC à 95% [35,45-67,04] des participants n'avaient jamais notifié d'effet indésirable médicamenteux et 56,7% (IC à 95% [40,58-71,91]) des

participants n'avaient jamais contacté le CRPV. La plus grande partie des médecins qui avaient déjà notifié un effet indésirable médicamenteux l'avaient fait au CRPV mais le CRPV a été très peu cité comme source d'informations sur les effets indésirables médicamenteux. Le Vidal restait la référence auprès des médecins participants. Les médecins qui avaient déjà contacté le CRPV l'avaient fait autant pour notifier que pour poser des questions.

Ces chiffres sont similaires à une thèse sur la pharmacovigilance de 2014 réalisée dans le Nord-Pas-de-Calais. Parmi 18 médecins généralistes participants, 9 médecins soit 50% n'avaient jamais déclaré d'effet indésirable médicamenteux. Parmi les 9 médecins généralistes ayant déjà déclaré un effet indésirable médicamenteux, 5 soit 55,6% avaient déclaré uniquement auprès des laboratoires, 3 soit 33,3% uniquement au CRPV et 1 soit 11,1% avait déclaré des cas à la fois aux laboratoires et au CRPV. Concernant l'organisme à contacter pour faire une déclaration de pharmacovigilance, 10 médecins soit 55,5% ont répondu « je ne sais pas ». Et concernant les méthodes de déclarations, 8 médecins soit 44,4% ont répondu « je ne sais pas », 5 autres ont répondu « déclaration papier avec le formulaire CERFA », les autres réponses se partagent entre courrier, visiteurs médicaux, laboratoires pharmaceutiques et déclaration informatisée. Parmi les 18 médecins généralistes de l'étude, 7 médecins (38,9%) avaient reçu une formation de pharmacovigilance auparavant et 4 d'entre eux (57,1%) estimaient celle-ci suffisante. (31)

L'étude Panel réalisée dans les Pays de la Loire a montré que 34% des généralistes interrogés n'avaient jamais déclaré d'effet indésirable médicamenteux à la pharmacovigilance et que 51% l'avaient fait de façon exceptionnelle, une à deux fois dans leur carrière. Dans cette enquête, 83% des médecins généralistes ligériens disaient connaître l'existence d'un CRPV dans leur région, 57% l'avaient contacté et 42% l'avaient fait dans le cadre d'une déclaration d'effet indésirable. Les entretiens et les focus groups menés en amont de cette étude avaient montré que c'est souvent au cours de leur internat, en milieu hospitalier, que les médecins généralistes ont été amenés à déclarer. Les praticiens manifestaient en général un réel intérêt à l'idée d'avoir un interlocuteur facilement joignable (les CRPV) avec qui ils pourraient partager leurs interrogations. (32)

Ces études confirment la méconnaissance des médecins généralistes vis-à-vis du système de pharmacovigilance ainsi que le manque de formation dans ce domaine. Une partie des médecins généralistes semble tout de même utiliser les CRPV pour notifier ou bien pour poser des questions mais de façon exceptionnelle. Il serait intéressant d'interroger ces médecins sur les avantages que leur apporte ce type de contact avec les CRPV.

## **2.5. Satisfaction des participants vis-à-vis du e-learning**

La majorité des participants au e-learning a trouvé la formation utile, y compris ceux qui avaient déjà notifié des effets indésirables médicamenteux au CRPV. Il y a possiblement un biais de sélection des médecins participants qui pourraient être plus intéressés par le thème de la pharmacovigilance ou mieux sensibilisés que les médecins n'ayant pas participé à l'étude. Les trois médecins ne l'ayant pas trouvé utile n'avaient pas appris d'informations nouvelles et donc semblaient mieux informés que les autres des procédures et de l'intérêt des notifications d'effet indésirable. Il est dommage que la personne n'ayant jamais notifié n'ait pas justifié son avis, connaissait-elle déjà toutes les informations du e-learning? Et si c'était le cas, pour quelle raison n'avait-t-elle jamais notifié?

## **2.6. Les notifications spontanées et la pratique de la médecine générale**

L'ensemble des médecins interrogés étaient unanimes sur l'intérêt des notifications spontanées mais paradoxalement certains qu'elles ne pouvaient pas s'intégrer à la pratique de la médecine générale. La majorité de ces médecins évoquaient un manque de temps. Et 5 médecins ne pensaient pas les intégrer à leur propre pratique pour la même raison : un manque de temps. Il a aussi été évoqué une démarche administrative supplémentaire ou une obligation supplémentaire.

Pour pallier ces freins qui sont bien connus, un système de déclaration simplifiée a été développé pour l'ancienne basse Normandie et est hébergé sur le site de l'URML de Normandie depuis juin 2015. Il a été évalué un an après sa mise en place. Le nombre de déclarations a été multiplié par 4,5 : 153 déclarations versus 34. De même, le taux des effets indésirables provenant de la médecine générale rapportés à la totalité des

effets indésirables déclarés au CRPV de Caen était significativement plus important : 15,6% versus 5,1%. Le nombre de médecins généralistes déclarants avait doublé après l'introduction de la déclaration simplifiée, 32 versus 66 déclarants dont 26 nouveaux déclarants. Deux tiers des déclarations étaient au moins partiellement renseignées sans changement après introduction de la déclaration simplifiée en ligne. Au moment de la création du e-learning ce système n'était disponible que pour les médecins de l'ancienne Basse Normandie et n'a donc pas été nommé comme une possibilité de notification. Depuis, cette déclaration simplifiée est disponible aussi pour les médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure à l'adresse suivante : <https://www.urml-normandie.org/en-action/pharmacovigilance-en-medecine-generale/>. (33) Désormais, les médecins généralistes Normands ont un moyen supplémentaire de notification à leur disposition sur le site de l'URML.

Ces freins évoqués semblent plutôt être dus à une méconnaissance des procédures de notification ainsi qu'à un manque de pratique de la notification. C'est la raison pour laquelle nous avons lancé un défi aux médecins généralistes à la fin du e-learning qui était de notifier deux effets indésirables dans les deux mois suivant leur participation. L'objectif de cette démarche était de faire pratiquer les médecins participants. Treize médecins soit 35,14% (IC à 95% [21,13-51,14]) n'ont pas souhaité le tenter et ont évoqué en majorité un nombre insuffisant d'effets indésirables à déclarer sur le temps imparti puis un manque de temps.

Un médecin généraliste de Mantes la Jolie a réalisé un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. Sur 7074 actes de médecine générale de consultation ou de visites, 163 effets indésirables ont été recueillis soit 2,29 effets indésirables pour 100 actes. La fréquence des effets indésirables graves était de 0,17% et des effets indésirables inattendus de 0,07%. Concernant les effets indésirables graves et inattendus, il a observé 6,9 effets indésirables graves et 2,9 effets indésirables inattendus par an pour une patientèle moyenne. Ces chiffres rendent compte de la faisabilité d'une telle démarche au niveau du temps passé pour un médecin généraliste s'il ne notifiait que les effets indésirables graves ou inattendus. La fréquence des effets indésirables observés dans cette étude



semblait montrer que les médecins généralistes observent régulièrement des effets indésirables médicamenteux. (34)

## **2.7. Efficacité du e-learning**

Le guide de la HAS a étudié différents systèmes d'évaluation des formations par e-learning. L'évaluation de l'efficacité d'un e-learning peut être classée en 4 niveaux croissants selon l'impact de la formation sur les participants que l'on pourrait résumer par : niveau 1 : Réactions, niveau 2 : Apprentissage, niveau 3 : Comportements et niveau 4 : Résultats. (26)

Dans notre étude, le critère de jugement principal permettait d'évaluer une modification réelle des pratiques des médecins généralistes participants. Donc l'évaluation de l'efficacité du e-learning pouvait être considérée de niveau 4. Ce qui diffère de la majorité des études pour lesquelles l'évaluation de l'efficacité d'un e-learning se fait par un post-test évaluant l'acquisition de connaissances ou de compétences. Ce type d'évaluation est de niveau 2. Le critère de jugement secondaire de notre étude était l'analyse des réponses aux questionnaires de pré et post formation, ce qui correspondait à une évaluation de niveau 1.

La collaboration avec le CRPV de Rouen a permis de prendre en compte toutes les nouvelles déclarations faites par des médecins généralistes sur la période de recueil des données. Deux médecins généralistes ayant contacté le CRPV de Rouen pendant la période de recueil des données avaient déclaré avoir notifié ou posé une question suite à leur participation au e-learning. Ces médecins avaient déjà contacté le CRPV auparavant pour notifier ou poser des questions. Le e-learning n'a pas montré son efficacité sur la période de recueil des données, notamment à cause d'un trop faible nombre de participants. Il serait intéressant d'évaluer sur une période plus longue d'un an par exemple, si les médecins généralistes participants n'ayant jamais notifié ont contacté le CRPV par la suite.

Bien que 24 médecins généralistes soit 64,86% (IC à 95% [48,61-78,87]) aient déclaré tenter de relever le défi que nous leur avons lancé à la fin du e-learning, aucun des

participants ne l'a achevé. Il pourrait être intéressant de recontacter ces médecins pour savoir à posteriori, les raisons pour lesquelles ils n'ont pas relevé ce défi.

Outre le faible taux de participants à l'étude, cette intervention était faite de façon ponctuelle et sans accompagnement des participants. Donc il se peut qu'elle n'ait donc pas eu suffisamment d'impact sur les médecins participants. Il pourrait être bénéfique d'associer ce e-learning à une formation présentielle dans une soirée de formation ou bien directement au cabinet, lors d'une réunion pour les cabinets de groupe par exemple. Un partenariat avec un organisme agréé par l'OG-DPC de formation continue pourrait être conçu.

Une méta-analyse de 2016 étudiant 56 articles dans les professions de la santé a comparé l'efficacité d'une formation mixte en présentiel et par e-learning à l'absence de formation ainsi qu'à une formation soit par e-learning seul soit en présentiel seul. Cette analyse a montré que l'apprentissage mixte a un effet très positif sur l'acquisition des connaissances comparé à une absence de formation. La formation mixte semble être plus efficace ou au moins aussi efficace qu'un apprentissage simple par e-learning ou en présentiel. (35)

Une thèse de 2019 sur le thème de la pharmacovigilance a conduit une analyse systématique d'études sélectionnées mesurant l'impact de différentes stratégies visant à améliorer les déclarations d'effets indésirables médicamenteux des médecins généralistes. Elles étaient basées sur la formation, l'envoi régulier d'informations de pharmacovigilance, la récompense, l'informatisation, la simplification de la fiche de déclaration, l'obligation de déclaration et la visite d'assistant de recherche clinique au cabinet. La supériorité d'une intervention par rapport à une autre n'a pas pu être montrée. Les interventions s'étalant dans le temps ainsi que celles couplant plusieurs stratégies semblaient les plus efficaces. (36)

Une meilleure diffusion du e-learning avec des interventions répétées associées à une formation des médecins en présentiel pourraient être plus efficaces et contribuer à une modification des pratiques des médecins généralistes.

### **3. Perspectives**

Il existe un réel manque de formation des médecins généralistes dans le domaine de la pharmacovigilance. Afin de pallier le manque de formation des médecins installés et de les encourager à se former, il pourrait être intéressant de proposer localement plus de programmes de formation continue en pharmacovigilance avec soit une rémunération compensatoire à la perte de temps de travail effectif soit l'obtention de crédits de formation. Afin d'induire une modification réelle des pratiques des médecins généralistes installés, il pourrait être proposé un rapprochement entre les partenaires conventionnels pour étudier comment introduire la déclaration d'effets indésirables dans la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP). Puisque la iatrogénie médicamenteuse est un enjeu majeur de santé publique qui constitue une priorité affichée depuis la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Une formation spécifique pourrait aussi intervenir au cours de l'internat, période au cours de laquelle les internes de médecine générale commencent à prescrire des médicaments et à se poser des questions sur les conséquences de leurs prescriptions, dont les effets indésirables médicamenteux. Cette période d'apprentissage où les habitudes ne sont pas encore installées semble propice à un réel travail sur les représentations personnelles, les freins potentiels tels qu'identifiés dans la littérature et la mise en situation afin de développer les connaissances et d'améliorer les compétences favorables à une meilleure adhésion et une meilleure participation des médecins généralistes de ville à la pharmacovigilance.

## CONCLUSION

Nous sommes intervenus auprès des médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure pour promouvoir les notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux grâce à un e-learning. Cette intervention a touché un faible nombre de médecins généralistes et n'a pas été suffisante pour induire une modification de leurs pratiques. Mais les médecins participants étaient unanimes sur l'utilité des notifications. Donc un effort de formation des médecins installés ainsi que des internes de médecine générale pourrait augmenter le nombre de notifications spontanées et améliorer leur qualité afin de lutter contre la iatrogénie qui est un enjeu majeur de santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004: Programme OMS de pharmacovigilance internationale [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/5.html>
2. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. *Thérapies*. 1 avr 2016;71(2):123-8.
3. Blayac J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance. Académie des sciences et lettres de Montpellier - Conférences en ligne [Internet]. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. 2010 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie\\_edition/sources/index.php?page=conference\\_ligne](https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/sources/index.php?page=conference_ligne)
4. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapies*. 1 avr 2016;71(2):135-42.
5. Code de la santé publique - Article L5121-25 [Internet]. Code de la santé publique déc 29, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086413&dateTexte=&categorieLien=cid>
6. Actualisation des « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>
7. Team WHOQA and S of M. Safety of medicines : a guide to detecting and reporting adverse drug reactions : why health professionals need to take action. 2002 [cité 21 août 2019]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378>
8. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf*. déc 1999;21(6):429-47.
9. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 4 févr 2016;14:10.
10. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2012;21(12):1289-94.
11. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
12. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégau B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. févr 1997;43(2):177-81.

13. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol.* févr 2015;29(1):106-11.
14. Beziz D, Benkebil M, Lillo-Le-Louët A, Bonnet-Zamponi D, Maison P, Tubach F. Spontaneous adverse drug reaction reporting in France: A retrospective analysis of reports made to the French medicines agency from 2002 to 2014. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 mai 2016;64:S138-9.
15. Chanelière M, Probœuf T, Letrilliart L, Zerbib Y, Colin C. La iatrogénie observée en médecine générale. *Exercer.* 2014;114:173-80.
16. Chouilly J. Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique? A partir d'une étude de 2380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers; 2009.
17. White KL. The ecology of medical care: origins and implications for population-based healthcare research. *Health Serv Res.* avr 1997;32(1):11-21.
18. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.
19. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. [Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review]. *Rev Esc Enferm U P.* août 2014;48(4):739-47.
20. Hasford J, Goettler M, Munter K-H, Müller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol.* sept 2002;55(9):945-50.
21. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf.* mai 2013;36(5):317-28.
22. 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.* 1 sept 2011;34(9):755-62.
23. Ruiz JG, Mintzer MJ, Leipzig RM. The impact of E-learning in medical education. *Acad Med J Assoc Am Med Coll.* mars 2006;81(3):207-12.
24. Donnard C. Evaluation d'un module de formation en ligne pour l'économie des antibiotiques critiques en médecine générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes; 2016.
25. Gegauff L. Mise en place et évaluation d'un e-learning sur le thème de la vaccination auprès des médecins généralistes des pays de la Loire [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes; 2018.

26. E-learning : un guide de conception de formation ouverte et à distance (FOAD) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2060277/fr/e-learning-un-guide-de-conception-de-formation-ouverte-et-a-distance-foad](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2060277/fr/e-learning-un-guide-de-conception-de-formation-ouverte-et-a-distance-foad)
27. Biard M, Beuzedoc J. Désir de participation à la recherche des médecins généralistes. L'étude DéPaR-MG [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rouen; 2017.
28. Waldorff FB, Steenstrup AP, Nielsen B, Rubak J, Bro F. Diffusion of an e-learning programme among Danish General Practitioners: a nation-wide prospective survey. *BMC Fam Pract.* 25 avr 2008;9:24.
29. Waldorff FB, Siersma V, Nielsen B, Steenstrup AP, Bro F. The effect of reminder letters on the uptake of an e-learning programme on dementia: a randomized trial in general practice. *Fam Pract.* déc 2009;26(6):466-71.
30. 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.
31. Bulcourt L. Déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes : pour quoi ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université Lille 2; 2014.
32. Hardy A. Les médecins généralistes face aux effets indésirables médicamenteux dans les Pays de la Loire. [Internet]. ORS Pays de la Loire, URML Pays de la Loire; 2019 juin [cité 9 oct 2019] p. 12. Report No.: 20. Disponible sur: <https://www.santepaysdelaloire.com/ors/publications/les-medecins-generalistes-face-aux-effets-indesirables-medicamenteux-dans-les-pays-de>
33. Humbert X, Chrétien B, Sassier M, Coquerel A, Alexandre J, Fedrizzi S. [Evaluation of a new pharmacovigilance tool: Simplified online reporting for general practitioners]. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr.* avr 2018;30(2):225-32.
34. Grange J-C. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Thérapie.* 1 mai 2012;67(3):237-42.
35. Liu Q, Peng W, Zhang F, Hu R, Li Y, Yan W. The Effectiveness of Blended Learning in Health Professions: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 4 janv 2016;18(1):e2.
36. Gervais L. Mesure de l'efficacité des stratégies cherchant à augmenter le nombre de déclarations à la pharmacovigilance par les médecins généralistes, une revue systématique de la littérature. [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rouen; 2019.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Formulaire de déclaration d'effets indésirables médicamenteux en ligne

Tous les champs avec un \* sont obligatoires.

### Vos informations personnelles

Profession / Qualité \* :

Complément profession :  *vous pouvez notamment préciser votre spécialité ou votre domaine de compétences*

Nom \* :

Prénom \* :

Téléphone :  *votre numéro sans espace : 01XXXXXXXX*

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

Nom de l'établissement ou de l'organisme :  *pour les professionnels de santé n'exerçant pas dans un établissement de santé, écrire en toutes lettres 'Hors établissement de santé' ou 'hors ES'*

Adresse postale :

Code postal / Commune \* :  *permet d'adresser votre signalement au CRPV dont vous dépendez géographiquement*

### Informations sur la personne exposée

Nom (3 premières lettres) \* :

Prénom (première lettre) \* :

Sexe \* :  M  F

Date de naissance \* :  /  /

ou âge (réel ou estimé) :  An(s)  *vous pouvez préciser si besoin l'âge en jours, semaines, mois ou années*

Antécédents du patient :  *facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable*  
8000 caractère(s) restant(s)

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

Taille (réelle ou estimée) :  cm





## Médicament / vaccin concerné 1



Type de médicament \* :

*médicament biologique : par exemple vaccin ou médicament dérivé du sang  
vous pouvez vous aider du menu déroulant pour trouver le nom de la spécialité, ou sinon vous pouvez saisir librement la DCI ou le nom de la substance*

Nom \* :

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

Voie d'administration :

Posologie :

Début d'utilisation :  

Fin d'utilisation :  

Indication :

*préciser si ATU ou RTU le cas échéant*



## Date et lieu de survenue de l'effet



Date de survenue :  

Si vous ne connaissez pas précisément la date de survenue, indiquez la période approximative de survenue :

Durée de l'effet :

*veuillez préciser l'unité (heure, jour, semaine,...)*

Département de survenue \* :

## + Ajouter un médicament/vaccin

### Si la déclaration concerne un nouveau-né



Comment le nouveau-né a-t-il absorbé les médicaments ? :

*merci de renseigner cette partie si la personne exposée est un nourrisson (enfant de moins de 2 ans)*



## Nature et description de l'effet



Description de l'effet indésirable \* :



*il s'agit ici de décrire tout effet indésirable, quelles que soient les circonstances de survenue ; et ce même si l'effet est déjà connu et listé sur la notice du médicament*

8000 caractère(s) restant(s)

Prise en charge / Gravité \* :

- Consultation
- Intervention médicale urgente / Mise en jeu du pronostic vital
- Hospitalisation
- Prolongation hospitalisation
- Autre situation médicale que vous jugez grave
- Aucune de ces situations

*vous pouvez sélectionner plusieurs cas*

Précision(s) :

*veuillez préciser selon le ou les cas sélectionné(s), le type de consultation, la date d'hospitalisation, la durée de prolongation, une situation grave, une autre situation.*

Evolution \* :



## Autres informations



Joindre un document (taille maximum 10 Mo) :

Parcourir...



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

PRÉCÉDENT

SUIVANT

**Annexe 2 : Email de présentation de la thèse et lien vers le e-learning**

**Thèse de médecine générale**  
La sensibilisation  
des médecins généralistes à la pharmacovigilance

---

*Avril 2019*

Bonjour,

Je m'appelle Joanna Cagnard et je réalise ma thèse sur **la sensibilisation des médecins généralistes à la pharmacovigilance**.

Le but est de mesurer l'impact d'un e-learning (formation en ligne) intitulé «**Pourquoi et comment réaliser les déclarations d'effets indésirables médicamenteux ?**» sur le nombre de déclarations de pharmacovigilance auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen avec lequel je collabore.

Je vous propose un court questionnaire suivi d'une vidéo explicative de 5 minutes chrono et enfin quelques questions pour donner votre avis. J'ai choisi ce **format, court et synthétique**, pour qu'il s'intègre au mieux dans votre pratique.

**Le lien pour participer ICI**

Il mène à la **plateforme Mon Univ'R de l'Université de Rouen**. **Connectez-vous sans créer de compte avec votre adresse Gmail ou Facebook ou bien créez un compte en quelques clics.**

Je vous remercie de votre participation et espère que vous apprécierez cette courte parenthèse de pharmacovigilance.

Cordialement

Joanna CAGNARD, interne de médecine générale  
[elarning.pharmacovigilance@gmail.com](mailto:elarning.pharmacovigilance@gmail.com)



## Annexe 3 : Page d'accueil de la plateforme du e-learning

Accueil > Sciences de la santé et du sport > Declaration\_effets\_indesirables

# E-learning Pharmacovigilance

Votre progression ?



**"Pourquoi et comment réaliser les déclarations d'effets indésirables médicamenteux?"**

**Cette page est composée de 4 parties :**

- 1. Questionnaire** : rapide sur vous et la pharmacovigilance
- 2. E-learning** : les déclarations d'effet indésirables médicamenteux en moins de 5 minutes
- 3. Votre avis** : quelques brèves questions

**4. Informations utiles** : pour déclarer et vous abonner au VIGIKING

*MERCI à vous, futurs participants, pour votre aide précieuse dans la réalisation de ma thèse de médecine générale!*

Joanna Cagnard

Contact : [elearning.pharmacovigilance@gmail.com](mailto:elearning.pharmacovigilance@gmail.com)

*A vous de jouer!*



## 1. Questionnaire

Merci de répondre à ces quelques questions sur vous et la pharmacovigilance



PREMIER QUESTIONNAIRE ICI



## 2. E-learning

Ce qu'il faut savoir sur les déclarations d'effets indésirables médicamenteux **en moins de 5 minutes chrono!**

## Déclaration d'effets indésirables médicamenteux



### DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX

Pourquoi les faire?  
Comment les faire?



*N'oubliez pas de répondre au deuxième questionnaire ci-dessous!*



### 3. Votre avis

Répondez à quelques questions pour terminer ce e-learning



DEUXIEME QUESTIONNAIRE ICI



*Toutes les informations utiles sont juste en dessous!*



## 4. Informations utiles



Contacts pour notifier au **Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen** :

**Téléphone** : 02 32 88 90 79



**Mail** : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)



**Fax** : 02 32 88 90 49



**Courrier** : Centre Régional de Pharmacovigilance –Institut de biologie Clinique 2ème étage au CHU Charles Nicolle

**Site internet** : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>

**Portail de signalement national** : [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) dans la rubrique "Je signale"

*Pensez à les mettre dans vos favoris!*

## VÍKING NORMAND

**Abonnez vous à la liste de diffusion électronique du bulletin de pharmacovigilance Normand en envoyant vos coordonnées par mail à [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)**

*Vous recevrez par email tous les deux mois le bulletin réalisé en collaboration par les CRPV de Rouen et de Caen contenant des cas marquants et les actualités de pharmacovigilance.*



Protection des données personnelles



## **Annexe 4 : Premier questionnaire du e-learning**

Page 1

\* Etes-vous médecin généraliste?

—

Oui  Non

Page 2

\* Quelle est votre spécialité?

—

Page 3

\* Dans quel département exercez-vous ?

—

Autre ▼

Page 4

\* Merci d'indiquer votre département d'exercice

—

Page 5

\* Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable médicamenteux?

—

Oui  Non

Page 6

\* A qui avez vous déclaré?

—

Autre ▼

Page 7

\* A quelle autre structure avez vous déclaré?

—

Page 8

\* Quelle source d'information utilisez-vous en cas de suspicion d'effet indésirable médicamenteux?

—

Autre ▼

Page 9

\* Quelle autre source d'information utilisez-vous?

Page 10

\* Avez-vous déjà contacté le Centre Régional de Pharmacovigilance de votre région?

Oui  Non

Page 11

\* Pour quel motif?

Autre

Page 12

\* Pour quel autre motif avez-vous contacté votre CRPV?

Paragraphe **B** *I*       

Chemin: p

Page 13

Merci d'avoir répondu aux questions! **Envoyez le questionnaire** et revenez à la page précédente pour regarder la vidéo

[Soumettre cette prévisualisation](#) Réinitialiser

[Revenir à ↩](#)





# DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX

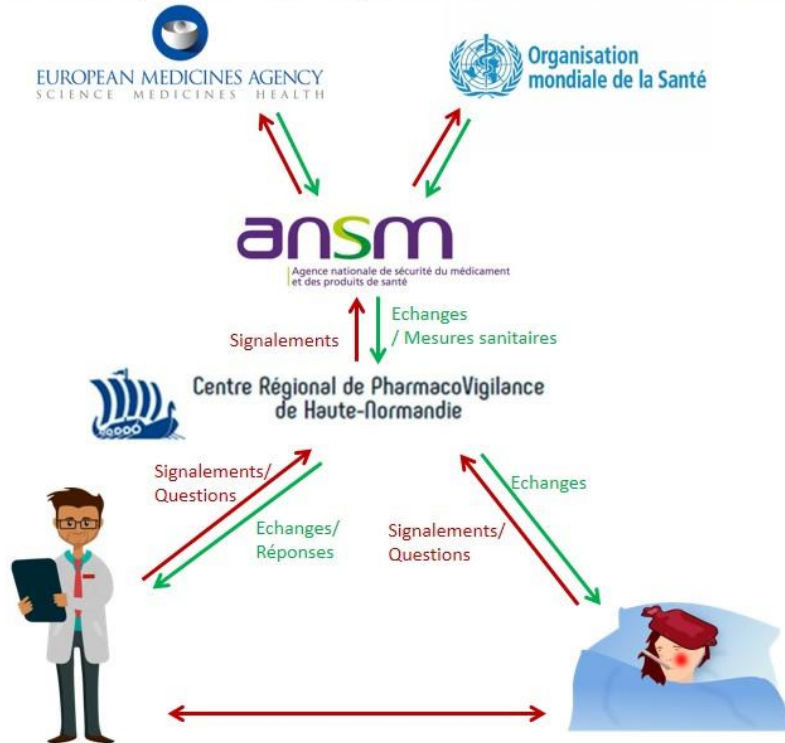
Pourquoi les faire?

Comment les faire?



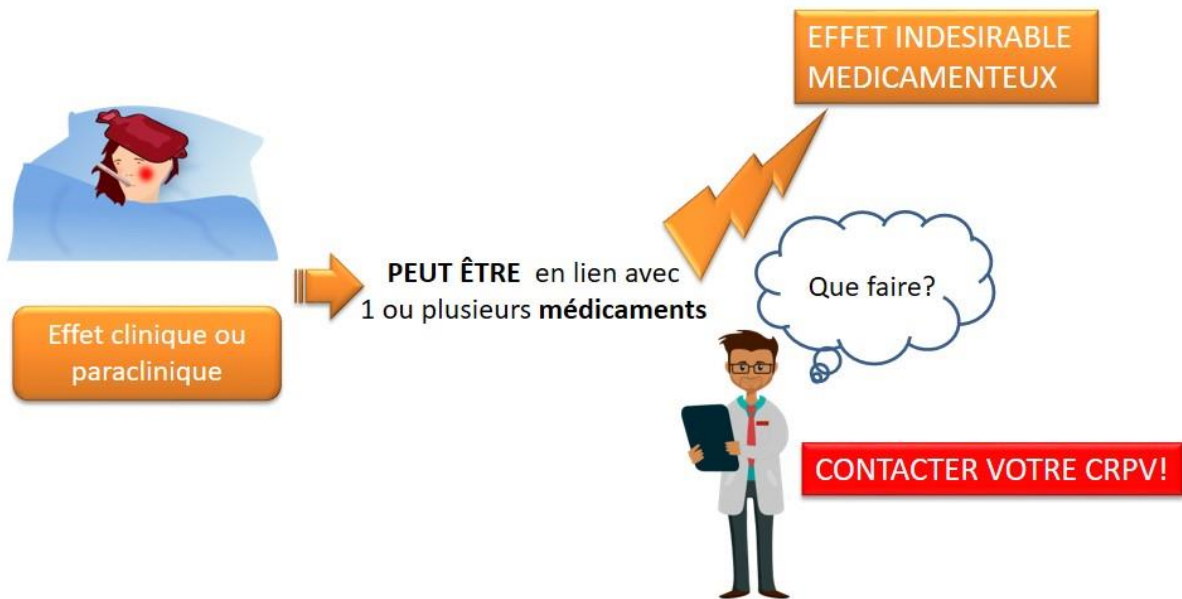
# La pharmacovigilance

- Evaluation et prévention du risque d'effets indésirables des médicaments



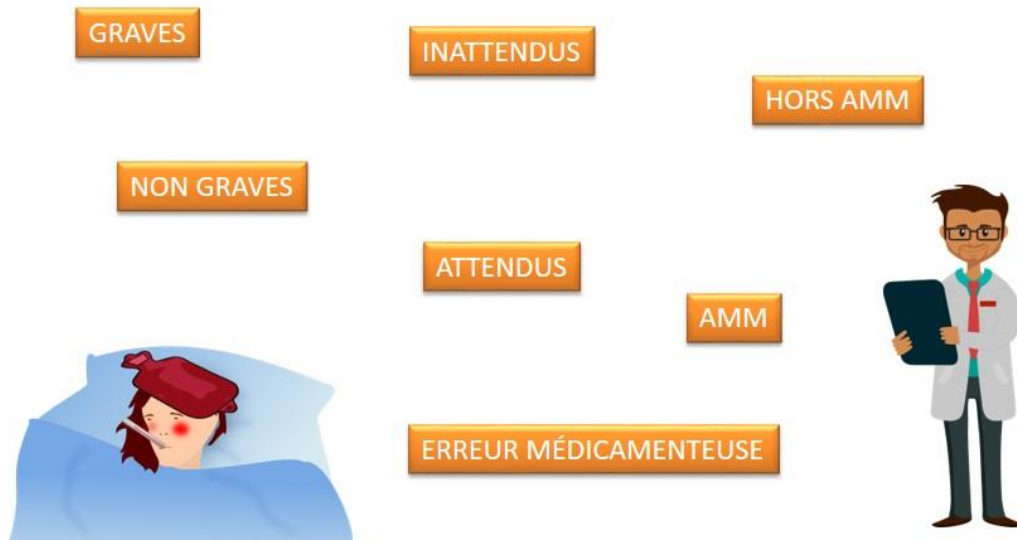
# Effet indésirable médicamenteux

- Réaction **nocive et non voulue** suite à prise d'un ou plusieurs médicaments



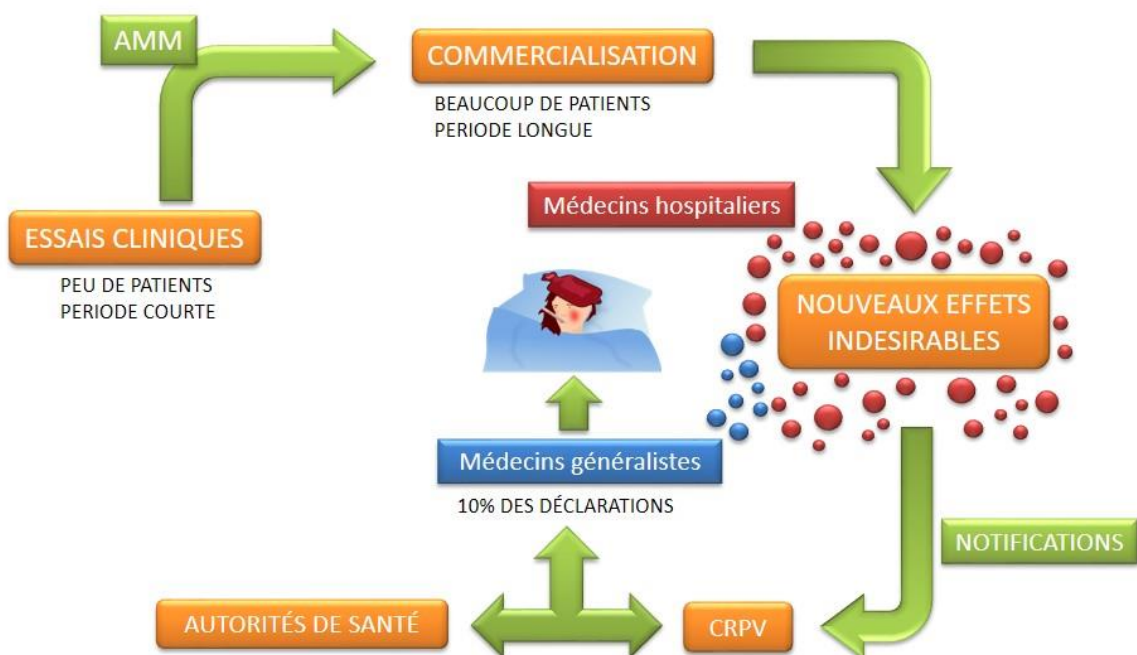
## Déclarer

- Obligation légale de déclarer tous les effets indésirables médicamenteux



(article L5121-25 du Code de la Santé Publique loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011)

## Pourquoi déclarer?



## Comment déclarer?

- Infos sur le site de la **Pharmacovigilance du CHU de Rouen**



### Contactez nous :

1. **Téléphone** : 02 32 88 90 79
2. **Email** : pharmacovigilance@chu-rouen.fr
3. **Fax** : 02 32 88 90 49
4. **Courrier** : Centre Régional de Pharmacovigilance –Institut de biologie Clinique 2<sup>ème</sup> étage au CHU Charles Nicolle
5. **Portail** : signalement-sante.gouv.fr



## Comment déclarer?

- Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

**Vos informations personnelles**

Profession / Qualité \* :

Complément profession :  vous pouvez notamment préciser votre spécialité ou votre domaine de compétences

Nom \* :

Prénom \* :

Téléphone :  vous pouvez préciser le numéro sans espace : 01XXXXXXXX

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

Nom de l'établissement ou de l'organisme :  pour les professionnels de santé n'exerçant pas dans un établissement de santé. Écrire en toutes lettres. Hors établissement de santé ou hors ES.

Adresse postale :

Code postal / Commune \* :  permet d'adresser votre signalement au CRPV dont vous dépendez géographiquement

---

**Informations sur la personne exposée**

Nom (3 premières lettres) \* :

Prénom (première lettre) \* :

Sexe \* :  M  F

Date de naissance \* :  vous pouvez préciser si besoin l'âge en jours, semaines, mois ou années

ou âge (réel ou estimé) :

Antécédents du patient :

facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

### Informations minimales :

#### Un déclarant identifié

Email ou numéro de téléphone  
Département de survenue

#### Patient :

Nom et le prénom (ou premières lettres)  
date de naissance (ou âge)  
Sexe  
Antécédents.

#### Médicaments :

TOUS les médicaments pris  
Posologies  
Dates et durée du traitement

#### Sur l'événement :

Description clinique et/ou biologique  
Evolution de l'effet si possible  
Diagnostics différentiels s'il y en a



## Restons en contact

### POSEZ DES QUESTIONS AUX CRPV



- Alerter les autorités de santé
- Protéger les patients



- Demandes de renseignements



- Améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse

### INFORMEZ VOUS



## A vous de jouer!

2 déclarations d'effet indésirable

dans les 2 prochains mois...

Enfin... si vous l'acceptez...



Merci de votre attention!

## Annexe 6 : Deuxième questionnaire du e-learning

Page 1

\* Cette formation vous a-t-elle semblé utile?


—

Oui  Non

Page 2

\* Pourquoi?

—



Chemin: p

Page 3

\* Voyez-vous un intérêt médical aux déclarations d'effets indésirables?


—

Oui  Non

Page 4

\* Pourquoi?

—



Chemin: p

Page 5

\* Pensez-vous que les déclarations d'effet indésirable puissent s'intégrer dans la pratique d'un médecin généraliste?


—

Oui  Non

Page 6

\* Pourquoi?

—



Chemin: p

Page 7

\* Pensez-vous les intégrer à votre propre pratique?

Oui  Non

Page 8

\* Pourquoi?



Chemin: p

Page 9

\* Allez-vous tenter de relever le défi des deux déclarations en deux mois?

Oui  Non

Page 10

\* Pourquoi?



Chemin: p

Page 11

Un grand merci de votre participation! **Envoyez le questionnaire** et vous aurez terminé avec succès ce e-learning.

Vous retrouverez toutes les informations utiles au bas de la page d'accueil.

Bonne continuation. Joanna Cagnard


[Soumettre cette prévisualisation](#) Réinitialiser


[Revenir à ↩](#)

## **Annexe 7 : Information sur la protection des données personnelles**

### Protection des données personnelles

En acceptant de participer à mon étude sur la sensibilisation des médecins généralistes à la pharmacovigilance, vous êtes informé que les données personnelles vous concernant seront traitées dans les conditions suivantes.

 Ce traitement a pour objectif d'évaluer l'impact d'un e-learning sur le nombre de notifications d'effets indésirables médicamenteux des médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure à court terme.

 La base juridique du traitement est le consentement. Celui-ci peut être retiré à tout moment sans porter atteinte à la licéité du traitement effectué avant le retrait.



Les données seront conservées pendant la durée de la thèse (1 an)



Le responsable du traitement est le Président de l'université de Rouen Normandie, 1 rue Thomas Becket, 76821 Mont-Saint-Aignan.



Si vous êtes concerné par ce traitement, vous avez le droit :

- De demander l'accès aux données à caractère personnel vous concernant
- De demander la rectification ou l'effacement de ces données
- De vous opposer au traitement
- De demander la portabilité de vos données
- De définir des directives relatives au sort des données après votre mort

Ces droits s'exercent auprès du DPO de l'Université qui peut être contacté :



par mail à l'adresse [dpo@univ-rouen.fr](mailto:dpo@univ-rouen.fr)



par courrier à l'adresse DPO, DAJS, Université de Rouen Normandie, 1 rue Thomas Becket, 76821 MONT SAINT AIGNAN.

Vous avez également le droit d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle. En France, cette autorité est la CNIL.



Le questionnaire est facultatif, toutefois en l'absence de réponse, il sera impossible d'accéder au e-learning

**En validant vos réponses, vous consentez à ce que les données personnelles vous concernant fassent l'objet d'un traitement.**



## RESUME

**Introduction** : En pharmacovigilance, les notifications spontanées sont indispensables pour une détection précoce des signaux d'effets indésirables rares ou inattendus. Mais la sous-notification est un facteur limitant important. Les médecins généralistes observent un grand nombre d'effets indésirables médicamenteux mais notifient très peu. Le taux de notification est influencé par plusieurs facteurs dont la méconnaissance du système de notification spontanée. L'éducation et l'entraînement sont associés à des taux plus élevés de notifications ainsi qu'à une meilleure qualité d'information. Le e-learning est un système d'apprentissage ayant fait la preuve de son efficacité tout en offrant des conditions d'apprentissage adaptables à chaque participant.

**Méthode** : Nous avons réalisé une étude transversale prospective observationnelle chez les médecins généralistes de Seine Maritime et de l'Eure pour évaluer l'impact d'un e-learning sur le taux de notifications d'effets indésirables au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rouen. Nous avons aussi évalué la satisfaction des participants et leur volonté de modifier leurs pratiques.

**Résultats** : Sur 1534 médecins généralistes contactés par email, 56 soit 3,65% (IC à 95% [2,80-4,68]) se sont inscrits sur la plateforme d'apprentissage. Les internes ont eu le taux d'inscription le plus élevé à 11,43% (IC à 95% [7,32-16,80]). Parmi les 37 médecins généralistes ayant complété le e-learning, 51,35% IC à 95% [35,45-67,04] d'entre eux n'avaient jamais notifié. Le e-learning a été utile à 89,19% (IC à 95% [75,95-96,47]) des participants et 100% (IC à 95% [92,22-1]) voyaient un intérêt médical aux notifications spontanées. Ils étaient 32 soit 86,49% (IC à 95% [72,56-94,88]) à vouloir les intégrer dans leurs pratiques. Ceux qui ne le souhaitaient pas évoquaient majoritairement un manque de temps. Au final, deux participants soit 5,41% (IC à 95% [0,92-16,73]) ont notifié ou posé une question au CRPV de Rouen suite au e-learning pendant la période de recueil des données.

**Conclusion** : Les données recueillies confirment le besoin de formation des médecins généralistes en pharmacovigilance. Le e-learning a été utile à la majorité des participants mais le public à cibler pourrait être plutôt les internes ou les jeunes médecins généralistes chez qui il est plus facile d'induire une modification des pratiques. Après leur participation au e-learning, la plupart des médecins généralistes a souhaité intégrer les notifications spontanées à leurs pratiques mais cela n'a pas influencé le nombre de notifications au CRPV. Des interventions répétées et un mode de contact plus personnalisé pourraient permettre une meilleure efficacité du e-learning.

**Mots clés** : Pharmacovigilance, E-learning, Médecine générale, Notification spontanée, Effets indésirables, Formation en ligne.