



HAL
open science

Place de la pharmacovigilance à l'officine : enquête auprès des pharmaciens d'Ille-et-Vilaine

Camille Laudren

► **To cite this version:**

Camille Laudren. Place de la pharmacovigilance à l'officine : enquête auprès des pharmaciens d'Ille-et-Vilaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892136

HAL Id: dumas-02892136

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892136v1>

Submitted on 7 May 2021

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Camille Laudren

**Place de la
pharmacovigilance à
l'officine : enquête
auprès des
pharmaciens d'Ille-et-
Vilaine.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 29 avril 2019**

devant le jury composé de :

Jean-Charles CORBEL

Maître de conférence – Université de Rennes 1

Marie-Noëlle OSMONT-NICOLET

Praticien attaché au CRPV de Rennes

Olivia GESNYS

Pharmacien d'officine

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Camille Laudren

**Place de la
pharmacovigilance à
l'officine : enquête
auprès des
pharmaciens d'Ille-et-
Vilaine.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 29 avril 2019**

devant le jury composé de :

Jean-Charles CORBEL

Maître de conférence – Université de Rennes 1

Marie-Noëlle OSMONT-NICOLET

Praticien attaché au CRPV de Rennes

Olivia GESNYS

Pharmacien d'officine

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELALANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR X
16	ETICQUEL	Thomas	X	X
17	GILOT	David		HDR
18	GOUULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LEUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CHEBIK	Lisa	X	

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

Merci à **Marie-Noëlle OSMONT-NICOLET** pour m'avoir accompagnée dans ce travail de recherche ainsi qu'aux membres du CRPV de Rennes pour leur contribution et leur accueil chaleureux durant mon premier stage d'externat.

Merci au professeur **Jean-Charles CORBEL** d'avoir accepté la présidence du jury.

Merci à **Olivia Gesnys** de me faire le grand plaisir de participer au jury.

Merci aux pharmaciens des Almadies : **Olivia, Delphine, Nathalie, Mr Desponds**, pour m'avoir offert une première véritable expérience professionnelle durant deux années à leurs côtés, ainsi que pour leur gentillesse et leur compréhension à mon égard.

Merci à **mes parents** pour leur patience et leur bienveillance tout au long de mon cursus.

Merci à **Anna** pour sa précieuse amitié depuis déjà neuf années, ses encouragements et son enthousiasme en toutes circonstances.

Merci à **Jean-Philippe** pour m'avoir fait découvrir « la théorie des construits » citée dans la discussion ainsi que pour son amitié, son humour et nos randonnées périlleuses à l'Arguenon.

Merci à **Luc**, pour sa présence à mes côtés ainsi que pour son soutien et ses encouragements dans cette dernière ligne droite.

Serment de Galien

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes

condisciples, je jure :

— D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art, et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

— D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et

du désintéressement :

— De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Table des matières

I. Introduction : Le système de pharmacovigilance français.....	13
1. Définition de la pharmacovigilance.....	13
2. Cadre historique et législatif.....	14
3. Définitions.....	19
4. Acteurs du système de pharmacovigilance français.....	20
4.1 L'ANSM.....	21
4.1.1 Commissions de l'ANSM.....	23
4.1.2 Comité technique de pharmacovigilance (CTPV).....	24
4.2 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).....	24
4.3 Les professionnels de santé.....	26
4.4 Les laboratoires pharmaceutiques.....	26
4.5 Les patients.....	28
5. Méthode française : une Pharmacovigilance décentralisée.....	29
5.1 Recueil des notifications spontanées.....	29
5.2 Enregistrement, évaluation et exploitation des données.....	31
5.3 Méthode d'imputabilité.....	31
II. Problématique et état de l'art.....	33
1. Le pharmacien au cœur du système de soins.....	33
2. Professionnels de santé et pharmacovigilance.....	35
III. Matériel et méthodes.....	42
1. Objectifs.....	42
2. Méthode.....	43
2.1 Questionnaire.....	44
2.1.1 Rédaction du questionnaire.....	44
2.1.2 Population étudiée.....	45
2.1.3 Constitution de l'échantillon.....	46
2.1.4 Collecte de l'information.....	46
2.1.5 Exploitation des données.....	46
2.2. Analyse des notifications d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine en 2017.....	47
2.2.1 Constitution de l'échantillon.....	47
2.2.2 Collecte de l'information.....	47
2.2.3 Exploitation des données.....	47

IV. Résultats.....	48
1. Description des échantillons.....	48
1.1 Questionnaire.....	48
1.2 Analyse des notifications d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine en 2017 en Ille-et-Vilaine.....	48
2. Fréquence de déclaration.....	49
2.1 Résultats généraux.....	49
2.2 Influence du poste.....	51
2.3 Influence de l'année d'obtention du diplôme.....	52
2.4 Influence de la taille de l'officine.....	53
2.5 Influence de la zone géographique.....	54
2.6 Influence du type de patientèle.....	55
2.7 Influence du mode de déclaration.....	56
2.8 Influence de la sensibilisation/formation des pharmaciens d'officine.....	56
2.9 Comparaison à l'analyse des notifications d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine en 2017.....	58
3. Âge des patients.....	61
4. Critères liés au pharmacien.....	62
4.1 Année d'obtention du diplôme.....	62
4.1.1 Influence sur la formation/sensibilisation à la pharmacovigilance.....	63
4.1.2 Influence sur le mode de déclaration.....	64
4.2 Sensibilisation/formation à la pharmacovigilance.....	65
4.2.1 Influence sur le niveau de connaissances en pharmacovigilance.....	66
5. Etude de la sensibilité des pharmaciens vis à vis des différents types d'effets indésirables	67
5.1 Analyse du questionnaire.....	67
5.2 Comparaison à l'analyse des notifications réalisées en 2017 par les pharmaciens du département Ille-et-Vilaine.....	68
5.2.1 Type d'effet indésirable.....	68
5.2.2 Classes ATC des médicaments ayant fait l'objet d'une notification.....	70
5.2.3 SOC des différents effets indésirables déclarés en 2017.....	72
6. Demandes d'informations sur le médicament par les pharmaciens d'officine d'Ille-et- Vilaine au CRPV de Rennes.....	73

7. Freins à la déclaration d'effets indésirables par les pharmaciens d'officine.....	74
8. Solutions proposées pour stimuler la déclaration d'effets indésirables.....	75
9. Focus sur les notifications concernant la nouvelle formule du Lévothyrox®.....	77
9.1 Rappels sur le Lévothyrox®.....	77
9.2 Description des pharmacies et des pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine ayant notifié.....	77
9.3 Description des notifications.....	78
V. Un exemple d'organisation : la pharmacie Réhel, à Dol-de-Bretagne (35).....	80
VI. Discussion.....	82
VII Conclusion.....	95
VIII. Bibliographie.....	96

Liste des annexes

Annexe 1: Tableaux illustrant la méthode d'imputabilité.....	100
Annexe 2: Questionnaire envoyé aux pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine.....	102
Annexe 3: Formulaire papier de l'ANSM.....	104
Annexe 4: Graphique issu de l'enquête de pharmacovigilance Lévothyrox®.....	106
Annexe 5: Exemple d'une procédure de pharmacovigilance à l'officine.....	107

Liste des graphiques

Graphique 1: Répartition de la fréquence de déclaration par les pharmaciens ayant participé à l'enquête.....	49
Graphique 2: Evolution du nombre de déclarations annuelles d'effets indésirables par les pharmaciens d'officine en Ille-et-Vilaine entre 2010 et 2016.....	50
Graphique 3: Répartition des pharmaciens d'officine ayant participé à l'enquête selon le poste occupé.....	51
Graphique 4: Répartition selon les zones géographiques où se situent les officines des pharmaciens participants.....	54
Graphique 5: Répartition des officines d'Ille-et-Vilaine par nombre de déclarations en 2017.	58
Graphique 6: Répartition des différents canaux de notifications utilisés par les pharmaciens d'Ille-et-Vilaine en 2017.....	60
Graphique 7: Répartition des différentes notifications concernant tous types de médicaments (hors Lévothyrox®) réalisées par les pharmaciens d'officine en 2017 en Ille-et-Vilaine selon	

différentes classes d'âge de patients.....	61
Graphique 8: Années d'obtention du diplôme de pharmacien des participants à l'enquête.....	62
Graphique 9: Répartition des différents modes de notification des EI utilisés par les pharmaciens diplômés entre 1980 et 1994.....	64
Graphique 10: Répartition des différents modes de notification des EI utilisés par les pharmaciens diplômés entre 1995 et 2010.....	64
Graphique 11: Répartition des différents moyens de formation/sensibilisation à la pharmacovigilance pour les pharmaciens participants à l'enquête.....	65
Graphique 12: Sensibilité des pharmaciens d'officine participant à l'enquête vis à vis des différents types d'EI.....	67
Graphique 13: Classes ATC des médicaments ayant fait l'objet d'une déclaration par les pharmaciens d'Ille-et-vilaine en 2017.....	70
Graphique 14: SOC (systèmes classes organes) des EI déclarés par les pharmaciens d'Ille-et-Vilaine en 2017.....	72
Graphique 15: Evaluation des demandes de renseignements au CRPV par les pharmaciens ayant répondu au questionnaire en ligne.....	73
Graphique 16: Répartition des différents freins à la déclaration d'effets indésirables pour les officinaux proposés dans le questionnaire.....	74
Graphique 17: Répartition des solutions pour stimuler la déclaration d'EI par les pharmaciens d'officine.....	75

Liste des tableaux

Tableau 1: Fréquence de déclaration des EI en fonction du poste occupé par les pharmaciens.....	51
Tableau 2: Fréquence de déclaration des EI selon l'année d'obtention du diplôme.....	52
Tableau 3: Fréquence de déclaration des EI en fonction de la taille de l'officine.....	53
Tableau 4: Fréquence de déclaration des EI selon la zone géographique de l'officine.....	55
Tableau 5: Fréquence de déclaration des EI selon la nature de la patientèle de l'officine.....	55
Tableau 6: Fréquence de déclaration des EI en fonction du canal de déclaration utilisé.....	56
Tableau 7: Fréquence de déclaration des EI en fonction du moyen de formation/sensibilisation des pharmaciens.....	56

Tableau 8: Mode de formation/sensibilisation à la pharmacovigilance en fonction de l'année d'obtention du diplôme.....	63
Tableau 9: Niveau de connaissance estimé par les pharmaciens en fonction du moyen de formation/sensibilisation à la pharmacovigilance.....	66

Liste des illustrations

Illustration 1: Représentation du système de pharmacovigilance français selon T. Vial (3)....	21
---	----

Liste des abréviations**CSP Code de la Santé Publique****AMM Autorisation de mise sur le marché****ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation****OMS Organisation mondiale de la santé****CPH Centre de pharmacovigilance hospitalier****CAP Centre antipoison****CNP Commission Nationale de Pharmacovigilance****SNIP Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique****CTPV Comité Technique de Pharmacovigilance****CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance****EMA Agence Européenne du Médicament****AFSSAPS Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé****ANSM Agence nationale de sécurité du médicament****PRAC Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance****RCP Résumé des Caractéristiques du Produit****ARS Agence Régionale de Santé****PGR Plan de Gestion des Risques****BNPV (base nationale de pharmacovigilance)****EIG Effets indésirables graves****OTC Over the counter drugs (médicaments de prescription facultative)****DPC Développement Professionnel Continu****ATC Anatomique Thérapeutique et Chimique****SOC Systèmes Classes Organes**

I. Introduction : Le système de pharmacovigilance français

1. Définition de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L.5121-1 et R.5121-150 du CSP (1).

D'après l'article 5121-152 du code de la santé publique (CSP) ainsi que les Bonnes pratiques de pharmacovigilance(1), son champ d'application comprend :

- Les médicaments et produits après délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Les médicaments après délivrance d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
- Les préparations magistrales, officinales et hospitalières
- Les médicaments homéopathiques
- Les médicaments immunologiques
- Les médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs
- Les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique
- Les médicaments biologiques
- Les médicaments à base de plantes
- Les médicaments de thérapie innovante (y compris ceux préparés ponctuellement pour un patient déterminé)

Selon l'article 5121-151 du CSP, la pharmacovigilance repose sur le signalement et le recueil des effets indésirables (EI) liés à la prise de médicaments dans les conditions usuelles d'utilisation mais aussi dans les cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreurs médicamenteuses ainsi que ceux liés à une exposition professionnelle. Ces déclarations sont ensuite enregistrées, évaluées et exploitées dans un objectif de prévention et de réduction des risques. Des mesures appropriées peuvent être prises si besoin et des travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments sont menés en parallèle (2).

L'exercice de la pharmacovigilance peut impliquer la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou d'un produit, ainsi que des informations relatives à la fabrication, à la conservation, à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients de ce médicament ou produit.

L'objectif est de permettre l'identification des effets indésirables inconnus en fin de développement clinique pour un meilleur usage du médicament et une réduction des risques pour chaque patient exposé (3).

2. Cadre historique et législatif

A l'échelle mondiale, la pharmacovigilance a été mise en place au début des années 1960 aux Etats-Unis puis au début des années 1970 en Europe et plus particulièrement en France, à l'initiative des pharmacologues, suite à une série de drames sanitaires qui ont marqué le XXème siècle et entraîné une brusque prise de conscience du risque d'effet indésirable grave médicamenteux (4).

Il apparaît nettement que les informations collectées durant les essais précédant l'AMM d'un médicament ne suffisent pas à prédire tous les effets indésirables possibles, et ce pour plusieurs raisons (2):

- Les essais chez les animaux sont insuffisamment prédictifs de la sécurité d'utilisation du médicament chez l'humain.
- Durant les essais cliniques, les patients sont sélectionnés (non inclusion des sujets à risque) et sont en nombre limité (quelques milliers de patients versus plusieurs millions dans la pratique quotidienne).
- les conditions d'utilisation du médicament diffèrent de celles de la pratique clinique quotidienne : les doses sont fixes, le médicament est utilisé en monothérapie et les protocoles sont très stricts ; de plus, la durée des essais est limitée dans le temps.
- Les informations sur les effets indésirables rares mais graves, sur l'utilisation dans certaines populations particulières (enfants, sujets âgés ou femmes enceintes) ou sur certaines interactions médicamenteuses sont souvent incomplètes, voire inexistantes.
- Les essais cliniques d'une manière générale sont orientés vers la mise en évidence du bénéfice du médicament plutôt que sur l'évaluation du risque d'utilisation de ce dernier.

Au début des années 1960, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé des méthodes d'identification et de surveillance des effets indésirables médicamenteux avec pour pilier le centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) (4). Par la suite, un développement de structures nationales puis internationales a été observé, ainsi qu'une harmonisation de leurs principes de fonctionnement et de leurs méthodes de travail (5).

En 1972, L'OMS définit la pharmacovigilance comme « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population » (5).

C'est à partir de 1976 que la pharmacovigilance française publique a pris son essor et s'est structurée. Entre 1973 et 1976, six centres pilotes de pharmacovigilance hospitalière (CPH) sont mis en place par les chefs de service de pharmacologie (5).

Les centres anti-poison (CAP) ont été une importante source d'inspiration pour l'organisation du système de pharmacovigilance français. Ils font partie des membres fondateurs du Centre national de pharmacovigilance (CNP) en 1973, avec les Ordres des Médecins et des Pharmaciens ainsi que le Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP) suite à une initiative de la Direction du Ministère de la Santé (2).

La mission du CNP est alors de centraliser et d'analyser les effets indésirables transmis par les médecins, les pharmaciens et l'industrie pharmaceutique au moyen d'une fiche de pharmacovigilance. Le rôle de ce centre, actif pendant une dizaine d'années, va progressivement diminuer jusqu'à sa disparition complète (5).

C'est à partir de cette opération pilote que s'est progressivement construit l'actuel dispositif de pharmacovigilance publique en France (2) :

- Arrêté du 2 décembre 1976 (6) : officialisation des structures de pharmacovigilance.
- Arrêtés du 17 janvier (7) et 30 mai 1979 (8) : organisation de 15 CPH.
- 1980 : mise en évidence d'effets indésirables fréquents qui nécessitent la mise en place de moyens de détection automatique, naissance de la pharmaco-épidémiologie.
- 1980 : le domaine de la pharmacovigilance est étendu à tous « les effets inattendus ou toxiques des médicaments ayant obtenu une AMM sur le territoire national ».

Ainsi la toxicovigilance, qui correspond à la déclaration et au suivi des effets toxiques non médicamenteux, est laissée à la responsabilité de la Direction générale de la santé (DGS) (2).

- Décret du 30 juillet 1982 (9) : définition des missions d'une Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP), d'un Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV), et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).
- Décret du 24 mai 1984 (10) : obligation de la déclaration des effets indésirables par « tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ».
- Décret du 13 mars 1995 (11) : obligation étendue au pharmacien et limitée aux « effets indésirables graves ou inattendus ».
- 1995 : création de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à Londres (2).

- 1998 : création de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (2).
- La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 (18) relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé étend l'obligation de déclaration à l'ensemble des effets indésirables dont les professionnels de santé ont connaissance et élargit le cercle des déclarants en donnant la possibilité de déclarer des effets indésirables médicamenteux à toute personne les constatant, professionnel de santé ou non (2).
- 1er mai 2012, suite à l'affaire Médiateur une nouvelle ère est marquée par la création de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) qui succède à l'Afssaps.

L'EMA remet à jour les bonnes pratiques de pharmacovigilances en 2012 (2):

- création d'un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance à l'échelle européenne (PRAC)
- création d'une base de données de réactions indésirables suspectées aux médicaments à l'échelle européenne (EudraVigilance)
- mise en place d'une procédure d'urgence et création d'une liste publique de médicaments faisant l'objet d'une surveillance particulière

Depuis 2012, le Parlement et le Conseil européens donnent une nouvelle définition de l'effet indésirable médicamenteux qui devient « une réaction nocive et non voulue à un médicament » incluant également les abus, mésusages et erreurs (2).

3. Définitions

Ces définitions, énoncées dans la dernière version des Bonnes pratiques de Pharmacovigilance, sont issues de la directive 2001/83/CE, du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 ainsi que de l'annexe I des "good pharmacovigilance practices" (GVP) (1).

Effet indésirable (1): Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Effet indésirable grave (1) : Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Effet indésirable inattendu (1): Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Mésusage (1): Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié.

Abus (1): Usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

Erreur médicamenteuse (1): Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).

L'ensemble de ces définitions sont reprises dans l'article de Thierry Vial (3) paru en 2016 dans la revue *Thérapie* et qui résume le système de pharmacovigilance français.

Ainsi, il est très clairement défini que l'effet indésirable n'est ni la conséquence d'une intoxication volontaire ni celle d'une toxicomanie et qu'il peut être la conséquence non seulement d'une intolérance individuelle, mais également du «non-respect des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments ».

4. Acteurs du système de pharmacovigilance français

L'organisation du système de pharmacovigilance français est présentée à l'article R5121-154 (12) modifié par le décret n° 2017-885 du 9 mai 2017 du CSP, pris en application de l'ordonnance n°2017-51 du 19 janvier 2017 portant sur l'harmonisation des dispositions législatives relatives aux vigilances sanitaires.

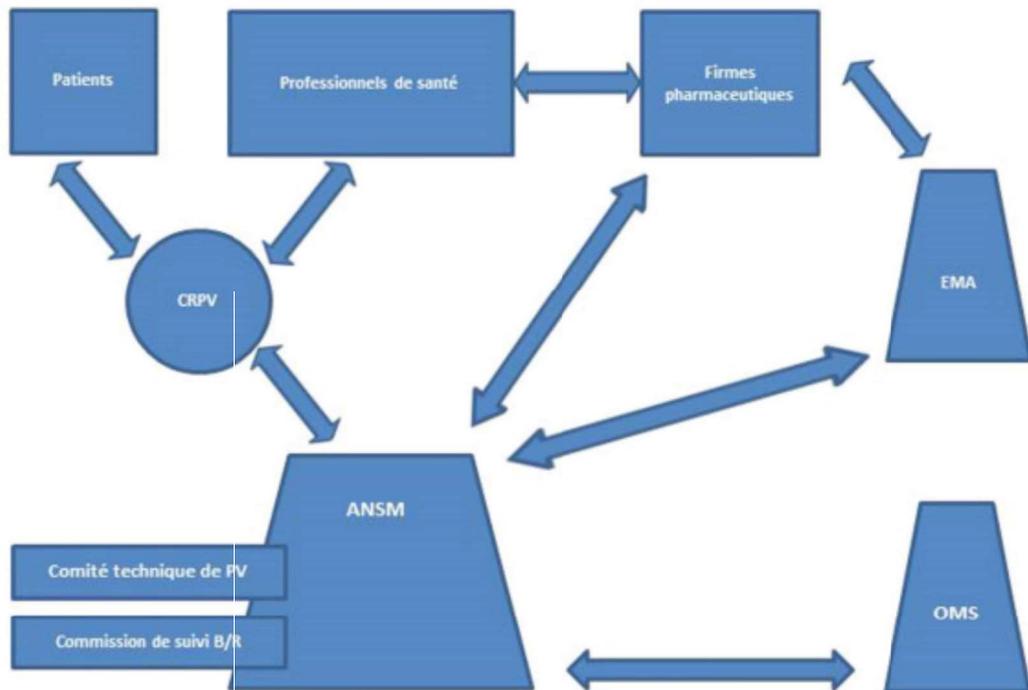


Illustration 1: Représentation du système de pharmacovigilance français selon T. Vial (3)

4.1 L'ANSM

L'ANSM est l'autorité compétente en pharmacovigilance, les décisions de santé publique y sont prises par le directeur général au nom de l'Etat. Il s'agit d'un établissement public de l'État à caractère administratif créé par la loi du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle est financée par une subvention pour charge de service public reçue de l'Etat et son champ de compétence s'étend à l'ensemble des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux), y compris les produits à finalité cosmétique (13,3).

Elle assure quatre missions principales en France et pour le compte de l'Union Européenne (UE) (13) :

- L'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques ;
- Le contrôle en laboratoires pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle des produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, saisis par les autorités judiciaires ou les douanes ;
- L'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques ;
- La surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits de santé

Ces différentes missions aboutissent à diverses prises de décisions (13) :

- autorisation de mise sur le marché (AMM), retrait ou suspension d'AMM
- autorisation d'essais cliniques
- ATU nominative ou de cohorte d'un médicament
- recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques
- libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang
- retrait de produits ou de lots
- interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français
- autorisation d'importation
- autorisation préalable ou interdiction de publicité

L'ANSM travaille en étroite collaboration avec divers acteurs tels que d'autres partenaires institutionnels (les agences régionales de santé (ARS), l'assurance maladie et d'autres agences sanitaires), des sociétés savantes de professionnels de santé ainsi que des associations de patients (13).

Son impartialité et son indépendance sont garanties par un comité et un service de déontologie de l'expertise (14).

L'ANSM, de par sa participation active aux travaux normatifs et d'harmonisation de l'Union Européenne, fait également la promotion d'une vision française de la sécurité et de l'innovation (13).

4.1.1 Commissions de l'ANSM

L'ANSM dispose de plusieurs commissions qui ont chacune leur champ d'application :

- Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque
- Commission du suivi du rapport bénéfice/risque
- Commission des stupéfiants et des psychotropes
- Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé

Ces commissions peuvent être consultées à la demande du directeur général de l'ANSM afin de rendre un avis complémentaire sur un dossier ou réévaluer le rapport bénéfice/risque d'un médicament ou produit de santé (15).

4.1.2 Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Le Comité technique de pharmacovigilance est chargé de coordonner le recueil de données sur les effets indésirables des médicaments, de proposer, recenser, coordonner et évaluer les enquêtes et travaux demandés aux CRPV. C'est lui qui rend un avis sur les médicaments qui rentrent dans le champ de compétence de la pharmacovigilance et propose des mesures pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de certains médicaments (15).

4.2 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Les centres régionaux de pharmacovigilance se trouvent dans des services de pharmacologie ou de toxicologie hospitalo-universitaires, il en existe trente-et-un à ce jour.

Leur structure légère et leur situation permettent un contact facile avec les professionnels de santé de la région. Le terme « régional » n'est pas tout à fait exact car plusieurs régions en France ont plus d'un centre (c'est le cas de la Bretagne avec Rennes et Brest). Ces centres sont chargés de surveiller, d'évaluer, de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament (3).

Le CRPV assure sur son territoire d'intervention et dans son établissement de santé différentes missions (15,1):

- L'organisation et la stimulation des déclarations d'effets indésirables ou de toute information sur le médicament pouvant entraîner un risque potentiel ou avéré chez le patient, sur leur territoire d'intervention.

- Le recueil, l'évaluation et l'enregistrement des informations et des déclarations relatives aux effets indésirables graves ou non survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments concernés. Ces déclarations leur sont adressées par les médecins, dentistes, sage-femmes, pharmaciens, établissements publics de santé, les CAP mais également les patients depuis le 8 novembre 2012. Elles peuvent concerner : un surdosage, un mésusage, un abus, une erreur médicamenteuse, une exposition professionnelle, une interaction médicamenteuse, un défaut de qualité d'un médicament, un médicament falsifié, une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), ou une exposition au cours de l'allaitement ainsi que les suspicions de transmissions d'agents infectieux et toute suspicion d'inefficacité thérapeutique.
- L'analyse clinique, biologique et pharmacologique des déclarations réalisées en se rapprochant des différents professionnels de santé concernés afin de recueillir toutes les informations indispensables.
- La transmission en temps réel à l'ANSM des informations précédemment recueillies en cas de problème de santé publique ou dans un délai maximum de quinze jours pour les cas graves.
- La conduite d'études ou de travaux en tant que rapporteur désigné par l'ANSM.
- La réponse aux demandes de renseignements des professionnels de santé sur les effets indésirables, la prescription et l'utilisation des médicaments.

Une attention particulière est notamment portée sur les effets graves et/ou inattendus ainsi que sur les médicaments sous surveillance renforcée et/ou faisant l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance.

4.3 Les professionnels de santé

D'après l'article R5121-170 du CSP (16) : « tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R5121-150 du CSP (17), qu'il l'ait ou non prescrit, en fait la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 du CSP (17) qu'il a délivré ou non, le déclare aussitôt au centre régional de pharmacovigilance. »

Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance (15).

Cette obligation de déclaration est étendue à l'ensemble des effets indésirables dont les professionnels de santé ont connaissance par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (18).

4.4 Les laboratoires pharmaceutiques

Ils sont détenteurs de l'AMM du médicament et, à ce titre, sont les acteurs de la pharmacovigilance privée.

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 (17) doit se doter d'un service de pharmacovigilance (3).

Son responsable est un médecin ou un pharmacien.

Leurs missions sont présentées dans le décret n° 2007-1860 (15,3):

- Le recueil de l'ensemble des informations portées à la connaissance de l'entreprise et relatives aux effets indésirables des médicaments qu'elle exploite.
- La préparation et la transmission au directeur général de l'ANSM des déclarations d'effets indésirables graves qu'il reçoit, dans un délai de quinze jours
- La réalisation de PSUR (Periodic Safety Update Report) et les PBREER (periodic benefit risk evaluation report) sur l'ensemble des informations relatives aux effets indésirables qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés, ainsi que toute information utile à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des médicaments ou produit qu'il exploite (15). Ces rapports sont évalués par la pharmacovigilance publique qui va ensuite statuer sur les propositions faites par la firme (3).
- Fournir toutes les informations demandées et effectuer toutes enquêtes ou travaux concernant les risques d'effets indésirables du médicament qu'il exploite et que le directeur général de l'ANSM lui demande (15). Depuis une dizaine d'années environ, des PGR (Plans de gestion des risques) sont préparés par les industriels du médicament et proposés aux experts de la pharmacovigilance publique dans le but d'avoir la meilleure connaissance possible des risques identifiés ou potentiels et de lancer des mesures de réduction des risques (3).

Enfin, l'Article R 5121-179 du CSP (19) stipule que les services de pharmacovigilance industrielle comme les CRPV sont soumis aux bonnes pratiques de pharmacovigilance définies dans un arrêté du ministre chargé de la santé.

4.5 Les patients

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 (18) donne la possibilité à toute personne, professionnel de santé ou non, de déclarer des effets indésirables médicamenteux. La directive européenne 2010/84/UE du 15/12/2010 prévoit également la possibilité pour les patients de notifier directement les effets indésirables. La transposition de cette directive européenne dans le droit français a eu lieu le 8 novembre 2012 (20).

Auparavant, des expériences françaises pilotes ont été menées entre 2002 et 2010 avec des patients infectés par le VIH, des associations de patients ainsi que la déclaration d'effets indésirables graves pendant la pandémie grippale H1N1 (20). Une proportion plus importante d'effets ayant un impact sur la qualité de vie par rapport aux déclarations effectuées par les professionnels de santé a été observée (20).

Le décret n°2011-655 et l'arrêté du 10 juin 2011 venant compléter la loi HPST du 21 juillet 2009 fixent les modalités de la déclaration, à savoir : le patient, son entourage ou les associations agréées déclarent les effets suspectés d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou l'allaitement, ainsi que les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses. Ces effets doivent être déclarés le plus rapidement possible au CRPV dont ils dépendent géographiquement à l'aide du formulaire spécifique de déclaration en ligne sur le site internet de l'ANSM, avec si possible les coordonnées d'un professionnel de santé (20,3).

Depuis le 13 mars 2017, un portail de signalement des événements indésirables ouvert aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients a été créé sur le site signalement-santé.gouv.fr (21).

5. Méthode française : une Pharmacovigilance décentralisée

Le système de pharmacovigilance français a pour caractéristique d'être un système dit « décentralisé » qui s'appuie sur ses 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire national ce qui permet une proximité avec les professionnels de santé de la région (4).

Ce sont ces 31 CRPV qui sont au cœur de la pharmacovigilance française à travers leurs différentes missions.

5.1 Recueil des notifications spontanées

L'obligation de déclaration des effets indésirables a été définie en 1984 et renforcée en 1995.

Il s'agit de la déclaration d'un effet indésirable soupçonné d'être lié à la prise d'un médicament à une structure de pharmacovigilance.

Elle décrit un ou plusieurs effets indésirables survenus chez un patient ayant reçu un ou plusieurs médicaments.

L'objectif de la notification spontanée est de faire émerger des alertes de pharmacovigilance en rassemblant des données sur des effets indésirables convergents. Suite à quoi, après une analyse de leur portée, les autorités compétentes pourront intervenir par exemple, en modifiant les RCP des médicaments, en diffusant de nouvelles informations ou encore dans les cas les plus préoccupants, elles pourront prendre des décisions de retrait (22).

Les professionnels de santé, qu'ils soient hospitaliers ou libéraux, ainsi que les patients s'adressent au CRPV dont ils dépendent pour signaler tout effet indésirable médicamenteux (15).

Pour cela, en pratique, il leur suffit de se rendre sur le site de l'ANSM et de télécharger le formulaire de déclaration cerfa n°10011-01 qu'ils peuvent ensuite remplir puis envoyer par mail ou par voie postale au CRPV dont ils dépendent. Ils peuvent également faire une déclaration sur un papier libre ou encore se rendre sur le site signalement-santé.gouv.fr où il est possible d'effectuer leur déclaration d'effet indésirable en ligne. (21)

Toutefois, une déclaration d'effet indésirable doit absolument comporter les éléments suivants afin d'être exploitable (1,22) :

- un médicament
- un effet indésirable
- un notificateur
- un patient

En pratique, des informations concernant le patient sont demandées tels que l'âge, la taille, le poids, le sexe, le département de résidence ainsi que les antécédents et les autres traitements en cours.

Le notificateur peut être recontacté si des éléments complémentaires sont nécessaires à l'étude du dossier, comme par exemple des examens complémentaires, des compte-rendus d'hospitalisation ou autres courriers médicaux (22).

Il est important que les déclarations soient les plus précises et complètes possibles pour permettre une évaluation optimale du dossier.

5.2 Enregistrement, évaluation et exploitation des données

Pour chaque notification d'effet indésirable, une fiche de déclaration d'effets indésirables est remplie en reprenant les différents éléments de la déclaration initiale, cela constitue un dossier papier qui est ensuite archivé au CRPV.

L'ensemble de ces informations est ensuite enregistré dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ce qui permet de faire remonter les déclarations au niveau de l'ANSM (22).

5.3 Méthode d'imputabilité

En France, il existe une méthode d'imputabilité afin d'évaluer de manière reproductible la relation possible entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable (23).

Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque qui ne considère que les informations du cas clinique et une imputabilité extrinsèque ne concernant que les connaissances bibliographiques. L'imputabilité est appréciée séparément pour chaque médicament.

Les règles principales sont les suivantes (22) :

L'imputabilité intrinsèque est divisée en deux groupes de critères (22) :

- Les critères chronologiques qui sont le délai d'apparition de l'effet après administration du médicament. Il prennent en compte l'administration, l'arrêt et la ré-administration du médicament. Le croisement des données dans un tableau (annexe 1) aboutit à un score chronologique C : C₀ : Incompatible C₁ : Douteux C₂ : Plausible C₃ : Vraisemblable

- Les critères sémiologiques prenant en compte la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques. A partir du tableau, un score sémiologique est déterminé : S₁ : Douteux S₂ : Plausible S₃ : Vraisemblable

Par croisement de ces deux scores dans une table de combinaison, une imputabilité intrinsèque I est obtenue avec 7 scores possibles de 0 à 6.

Concernant l'imputabilité extrinsèque, les ouvrages de références en pharmacovigilance sont consultés ainsi que les bases de données de pharmacovigilance, une cotation purement bibliographique de 1 à 4 est attribuée à l'événement :

- B4 : Effet attendu, dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- B3 : Effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (*Martindale : the extra pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs*) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline...)
- B2 : Effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimiques ou données purement expérimentales)
- B1 : Effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Le niveau B0 correspondant auparavant à « un effet jamais décrit et paraissant tout à fait nouveau » a été supprimé dans la dernière version car on ne peut jamais garantir une analyse bibliographique exhaustive.

La BNPV n'a pas été mise à jour et fonctionne encore avec l'ancienne méthode qui utilisait une cotation de B0 à B3.

II. Problématique et état de l'art

1. Le pharmacien au cœur du système de soins

Le décret du 13 mars 1995 (24) a modifié le code de la santé publique et obligé le pharmacien à déclarer tout effet indésirable grave et inattendu dont il a connaissance.

Cette obligation a ensuite été étendue à l'ensemble des effets indésirables graves ou non, attendus ou non, dont le professionnel de santé a connaissance avec la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Le pharmacien d'officine est très bien placé pour s'investir dans le système de pharmacovigilance français en tant que spécialiste du médicament mais également en étant l'un des professionnels de santé les plus fréquemment en contact avec les patients.

Le cœur-même de sa profession est de s'assurer que la règle des cinq « B » est bien respectée à chaque dispensation d'ordonnance ou de conseils : le **B**on médicament doit être délivré au **B**on patient, à la **B**onne dose, sur la **B**onne voie, au **B**on moment.

D'après une étude Ipsos réalisée en 2005 pour l'assurance maladie (25), 90,2% des consultations médicales débouchent sur la prescription de médicaments. Le patient est donc amené à pousser la porte d'une officine après environ 90% des consultations, et là où un patient souffrant d'une pathologie chronique ne verra son médecin que tous les 3 à 6 mois, le pharmacien le verra au moins une fois par mois, à l'occasion de ses renouvellements de traitements.

Il est également le seul professionnel qui dispose d'une vue d'ensemble sur tous les médicaments prescrits ou non prescrits pris par les patients.

D'une manière générale, avec le déremboursement croissant des médicaments, le conseil officinal et l'accompagnement du patient dans sa volonté d'automédication se développent, qu'il s'agisse de médicaments allopathiques ou homéopathiques, d'aromathérapie, de phytothérapie, de compléments alimentaires, ou de dispositifs médicaux. Il est toujours impératif d'écarter et de prévenir le risque de iatrogénie.

En réponse à la désertification médicale et au vieillissement de la population, la loi HPST (Hôpital – Patient – Santé – Territoire) (26) de 2009 a renforcé le rôle du pharmacien d'officine en le plaçant davantage au cœur du système de santé par le biais de diverses missions désormais énoncées dans le code de la santé publique.

Cette loi permet aux patients de bénéficier de nombreux services pharmaceutiques de proximité grâce à l'important maillage territorial des officines. L'aspect clinique de l'exercice officinal s'est trouvé développé dans ces nouvelles missions afin de centrer l'organisation du système de soins autour des besoins du patient et de permettre une meilleure coordination entre l'hôpital et la ville.

Les principales missions pharmaceutiques mises en place par cette loi HPST sont les suivantes :

- participation aux soins de premier et second recours
- participation à la mission de service public de la permanence des soins
- participation à des programmes d'éducation thérapeutique des patients dans le cadre des entretiens pharmaceutiques sur les Antivitamine K (AVK), l'asthme et les anticoagulants oraux directs (AOD)
- actions d'accompagnement des patients (maintien à domicile, dépistage)

Depuis le 1er janvier 2018, avec la mise en place de la nouvelle convention pharmaceutique, le rôle du pharmacien d'officine comme professionnel de santé de premier recours et acteur de la coordination est renforcé. Avec la mise en place du Dossier Médical Partagé (DMP), le pharmacien aura accès aux mêmes informations sur le patient que les autres professionnels de santé. Il pourra poursuivre son accompagnement des patients fragiles grâce à des entretiens pharmaceutiques simplifiés et les nouveaux bilans partagés de médication pour les personnes âgées (29).

L'ensemble de ces nouvelles missions constitue des occasions supplémentaires pour prendre le temps de faire le point sur l'ensemble des traitements du patient, son observance et sa tolérance, au sein d'un espace de confidentialité à l'officine, ou bien au domicile du patient, ce qui facilite la communication.

2. Professionnels de santé et pharmacovigilance

La principale limite d'un système basé sur la notification spontanée est la sous-notification. Il s'agit d'un phénomène observé dans tous les pays et qui est à l'origine d'un retard de détection de signaux et d'une sous-estimation de l'ampleur d'un problème sanitaire potentiel.

Dans les années 2000, dans les pays dotés d'un système de pharmacovigilance, en moyenne, moins de 10% des effets indésirables graves étaient notifiés. Au niveau mondial, en moyenne entre 350 et 700 notifications par million d'habitants et par an étaient recensés. En France, ce chiffre était de 513 notifications par million d'habitants chaque année (27).

Les membres de l'International Society of Drug Bulletin (ISDB) se sont réunis à Berlin les 31 octobre et 1er novembre 2003 afin de débattre des différents moyens d'améliorer l'efficacité de la pharmacovigilance.

Ils évoquaient notamment le problème de la sous-notification. Les différentes explications avancées par les médecins étaient les suivantes (29) :

- ils ne sont pas formés ou ne connaissent pas la marche à suivre
- ils pensent pour les médicaments anciens que le profil d'effets indésirables a déjà été décrit
- ils jugent les effets indésirables qu'ils observent comme mineurs ou non pertinents
- ils manquent d'intérêt pour la question
- ils n'arrivent pas à établir le lien de causalité médicament/effet indésirable et pensent à tort qu'une preuve de ce lien leur est demandée pour déclarer
- ils remettent en question leur capacité de jugement
- ils pensent que l'effet a déjà été signalé par un confrère
- ils manquent de temps
- ils craignent le surplus de travail lié aux compléments d'informations qui pourraient leur être demandé
- ils craignent de s'exposer ou d'exposer d'autres personnes à des sanctions disciplinaires voire à un procès
- ils ont peur d'être attaqués en justice pour « fausse » déclaration et que la firme en cause demande réparation
- ils considèrent les déclarations inefficaces
- ils prévoient de recueillir puis publier une série de cas dans la littérature médicale
- ils ne savent pas quels types d'effets indésirables doivent être signalés
- les effets indésirables se confondent avec les symptômes d'une maladie courante ou de la maladie traitée

- ils manquent d'informations sur les différents traitements pris par le patient
- le temps et les efforts consacrés aux notifications ne sont pas rémunérés
- ils n'ont pas de retours suite à leur déclaration
- ils n'ont pas de fiche de notification à leur disposition

Ces verrous psychologiques entravent la déclaration d'effets indésirables par les professionnels de santé.

Plusieurs études se sont intéressées plus précisément au rôle du pharmacien d'officine au sein du système de pharmacovigilance.

En 2000, la thèse de Nathalie Bernard , encadrée par le docteur Catherine SGRO et soutenue en 2000 (30), portait sur une enquête auprès des pharmaciens d'officine de Côte d'Or. Les pharmaciens ayant répondu au questionnaire semblent avoir une bonne connaissance de la pharmacovigilance, tant concernant le rôle du pharmacien d'officine que les diverses définitions et le CRPV.

Les différentes causes de non-notification mises en avant dans cette thèse étaient les suivantes :

- la méconnaissance des renseignements à fournir
- le manque de motivation
- l'absence de détection d'effets indésirables
- l'absence de transmission au CRPV des effets détectés

Les solutions avancées pour favoriser la notification étaient :

- la rédaction et la signature d'une charte établie entre les pharmaciens, le système de pharmacovigilance et les médecins afin de préciser les conditions de la notification et de soulever les problèmes éthiques qu'elle peut poser.
- une possibilité de formation des pharmaciens d'officine sur la pharmacovigilance
- la simplification de la procédure de notification
- l'amélioration des relations entre médecins, pharmaciens, et CRPV.

Une autre thèse (31), plus récente, soutenue par Romain Duparc en 2010 à Besançon et encadrée par le docteur Marie-Blanche Valnet-Rabier, s'intéressait également à la déclaration des pharmaciens d'officine, cette fois-ci en Franche-Comté. Les pharmaciens y affirmaient avoir été formés au cours de leur cursus universitaire et avaient conscience de l'importance de leur rôle en matière de santé publique en tant que service de proximité.

Plusieurs freins à la notification par les pharmaciens d'officine ont été évoqués dans cette étude :

- Il s'agit d'un acte chronophage
- Il s'agit d'acte complexe (par le côté trop administratif et la trop grande précision des formulaires)
- Les pharmaciens manquent d'information sur la manière de déclarer
- La fiche de déclaration ne serait pas accessible facilement
- Les pharmaciens manqueraient de proximité avec les patients
- Leurs locaux seraient inadaptés au recueil des effets indésirables

- Ils auraient des difficultés à évaluer la cause de certains EI (patients âgés, polymédiqués)

Les solutions avancées pour encourager les pharmaciens à notifier les effets indésirables étaient :

- une formation complémentaire en pharmacovigilance
- des protocoles de déclaration et un rappel annuel sur les différentes démarches
- l'amélioration de la communication avec le CRPV par l'envoi de bulletins d'information par le CRPV sur les effets indésirables et les nouvelles molécules
- la possibilité de déclarer par mail/internet ou via le logiciel de dispensation

En Août 2018, Laven et al. ont publié un article dans la revue *International Journal of Clinical Pharmacy* (32) qui décrit les résultats d'une enquête réalisée en 2017 et visant à évaluer le niveau de connaissance des pharmaciens d'officine allemands en pharmacovigilance ainsi que la perception qu'ils en ont. Les pharmaciens pensent qu'il faudrait mettre en place une meilleure formation, raccourcir les questionnaires à remplir et avoir une personne à contacter en cas de besoin. Au total, pour une amélioration du système, l'idéal serait : une formation structurée et obligatoire de l'équipe pharmaceutique, la préparation d'une procédure standard pour la pharmacie ou son intégration au logiciel de dispensation.

Un autre article publié en août 2018 par Raymond et al. dans la revue *International Journal of Clinical Pharmacy* (33) rapporte les résultats d'une enquête transversale menée en Australie concernant les connaissances et le point de vue du pharmacien d'officine sur la déclaration des effets indésirables médicamenteux.

Le pharmacien d'officine est décrit comme le professionnel de santé le plus consulté par les patients du fait de son accessibilité et donc le mieux placé pour effectuer les déclarations de pharmacovigilance. Un sondage comprenant 28 items a été élaboré et diffusé à 375 pharmaciens de plusieurs régions australiennes : Nouvelles Galles du sud, Queensland, Victoria et Tasmanie. Au total, 232 y ont répondu. Il apparaît dans cet article que le niveau de connaissance des pharmaciens en pharmacovigilance est assez moyen : moins d'un tiers des pharmaciens estiment avoir suffisamment de connaissances et être suffisamment formés sur la pharmacovigilance et la déclaration des effets indésirables. La sous-déclaration de la part des pharmaciens d'officine est également mise en évidence : ils ne sont que 35,3% à avoir déclaré un effet indésirable au cours des douze derniers mois.

Les causes de sous-notification mises en avant par cette enquête sont les suivantes :

- Le manque de temps des pharmaciens
- L'absence de rémunération pour la notification des effets indésirables

Les solutions envisagées pour y remédier sont la formation et la pratique d'entraînements ainsi que la simplification du processus de déclaration des effets indésirables.

Au total, les solutions qui émergent de ces différents travaux et qui visent à encourager la notification des effets indésirables médicamenteux par les pharmaciens d'officine sont les suivantes :

- Une formation des pharmaciens d'officine qui incluerait des « entraînements » concrets ainsi qu'un rappel annuel sur la marche à suivre pour notifier un effet indésirable
- La mise en place de protocoles/procédures dans les officines
- La simplification du mode de notification (via le logiciel de dispensation/par mail/sur internet)

III. Matériel et méthodes

Comme dans de précédentes études réalisées dans d'autres pays (32,33) ou d'autres régions françaises (30,31), nous nous sommes intéressés à la connaissance et à la perception des pharmaciens d'Ille-et-Vilaine concernant la pharmacovigilance. Nous avons cherché à évaluer leurs éventuels besoins spécifiques pour accomplir au mieux leur mission dans le domaine.

1. Objectifs

L'objectif principal de cette enquête est d'étudier le rapport à la pharmacovigilance des pharmaciens d'officine en Ille-et-Vilaine.

Cet objectif s'est décliné en différents points :

- 1/ Comprendre si certains « postes » ou « grades » se prêtent davantage à la réalisation de déclarations de pharmacovigilance.
- 2/ Comparer les pratiques des différentes générations de diplômés.
- 3/ Etudier l'influence de la taille de l'officine, de l'environnement et de la nature de la patientèle sur les déclarations de pharmacovigilance.
- 4/ Connaître la fréquence de déclarations des pharmaciens d'officine.
- 5/ Etudier la sensibilité des pharmaciens vis à vis des différents types d'effets indésirables.
- 6/ Etudier les différents modes de déclaration utilisés par les pharmaciens.
- 7/ Dresser un état des lieux de la formation/sensibilisation des pharmaciens à la pharmacovigilance et de la perception de leur niveau de connaissances.
- 8/ Evaluer la relation entre les pharmaciens d'officine et le CRPV ainsi que leur niveau de satisfaction vis à vis des réponses apportées à leurs demandes de renseignements.

9/ Recenser les freins à la déclaration d'effets indésirables identifiés par les pharmaciens d'officine à l'heure actuelle.

10/ Envisager des solutions aux entraves à la déclaration par les pharmaciens d'officine.

2. Méthode

Notre travail a été mené en deux temps.

D'abord, il a été décidé de rédiger un questionnaire (Annexe 2) qui permette de faire un état des lieux objectif de la place de la pharmacovigilance dans la pratique des pharmaciens d'officine en Ille-et-Vilaine. Ce questionnaire devait intégrer les différents aspects listés ci-dessus. Il permettait ainsi d'étudier la fréquence de déclaration, le mode de déclaration utilisé et les EI déclarés selon plusieurs critères comme l'année d'obtention de leur diplôme, la situation géographique et la taille de leur officine, la nature de la patientèle, ou encore le niveau de formation/sensibilisation.

Il a été décidé de formuler principalement des questions à choix multiples afin de limiter le temps nécessaire pour répondre au questionnaire et d'inciter autant que possible les pharmaciens à participer à notre enquête.

La présence de deux questions semi-rédactionnelles à la fin du questionnaire permettait cependant de le personnaliser. L'objectif était de mieux appréhender le ressenti des pharmaciens sur l'objet principal de l'étude et de leur permettre de formuler des suggestions autres que celles proposées concernant les freins à la déclaration d'effets indésirables et la stimulation de la notification.

Dans un second temps, nous avons étudié l'ensemble des déclarations d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine en Ille-et-Vilaine et enregistrées par le CRPV de Rennes au cours de l'année 2017.

L'objectif de cette démarche était de s'intéresser aux mêmes critères que ceux étudiés dans le questionnaire afin de comparer les informations. Cela permettait également de pallier un éventuel faible taux de participation au questionnaire.

2.1 Questionnaire

2.1.1 Rédaction du questionnaire

Le questionnaire a été rédigé en collaboration avec le CRPV de Rennes.

Il comporte 13 questions qui portent sur différents aspects :

- l'année d'obtention du diplôme
- le poste occupé
- la taille de l'officine au sein de laquelle le pharmacien exerce
- sa localisation géographique
- le type de clientèle de l'officine
- la fréquence de déclaration d'effets indésirables
- le type d'effet indésirable notifié (liés aux nouveaux médicaments/changement de formule ; graves ; Inattendus ; fréquemment rapportés par les patients, Et liés aux OTC)
- le mode de déclaration utilisé
- la formation/sensibilisation à la pharmacovigilance
- le niveau de connaissances en pharmacovigilance

- les demandes de renseignements des pharmaciens d'officine au CRPV
- les différents freins à la déclaration d'effets indésirables
- les solutions proposées afin de stimuler la déclaration d'effets indésirables

Afin de proposer différents freins possibles à la déclaration d'effets indésirables par les pharmaciens d'officine, il a été décidé de s'appuyer sur des arguments déjà avancés par des pharmaciens d'officine interrogés (entourage, connaissances) ou décrits dans la littérature au sujet des médecins (29).

Une première version relue par les praticiens du CRPV de Rennes et comportant 12 questions a été soumise à deux pharmaciens d'officine rennais afin de s'assurer de la bonne compréhension des questions et d'évaluer leur pertinence et le temps nécessaire pour y répondre. Cette première étape a permis de vérifier la faisabilité du questionnaire avant sa diffusion.

Ce test a permis d'introduire une question supplémentaire (n°11) à propos des relations entre les pharmaciens d'officine et le CRPV de Rennes comme le temps de réponse estimé (5-7 minutes) le permettait.

Le support utilisé pour la rédaction et la diffusion du questionnaire a été « Google forms », pour sa facilité d'utilisation à partir d'un compte Google, la variété de types de questions proposée (choix multiples à une seule ou plusieurs réponses possibles, questions rédactionnelles) et la facilité de diffusion à partir d'un lien.

2.1.2 Population étudiée

Le questionnaire a été diffusé à l'ensemble des pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine, hommes ou femmes, titulaires ou non, quel que soit leur milieu d'exercice.

2.1.3 Constitution de l'échantillon

L'objectif était d'obtenir un échantillon le plus important possible en diffusant le lien vers le questionnaire, à l'attention de tous les pharmaciens, à l'ensemble des officines d'Ille-et-Vilaine (307) par le biais du Conseil Régional de l'Ordre des pharmaciens (CROP), à Rennes.

Une première diffusion du questionnaire a été réalisée début juillet 2018.

Une deuxième diffusion du questionnaire était prévue en septembre 2018 si le nombre de réponses s'avérait trop faible.

2.1.4 Collecte de l'information

Le lien vers le questionnaire a été envoyé au CROP de Rennes qui l'a ensuite transmis par mail, via sa liste de diffusion, à l'ensemble des officines d'Ille-et-Vilaine, à l'attention de tous les pharmaciens.

A chaque fois qu'un pharmacien répondait au questionnaire en ligne, ses réponses étaient collectées en temps réel dans l'onglet « réponses » du questionnaire sur Google Forms.

Le choix d'anonymiser les réponses a été fait, ainsi il était impossible de faire le lien entre une réponse et telle ou telle officine, ou avec tel ou tel pharmacien.

2.1.5 Exploitation des données

Dans un premier temps, les données récoltées ont été, pour la plupart, étudiées de manière indépendante pour chaque question posée puis croisées avec d'autres afin de mettre en évidence une éventuelle influence de certains facteurs.

2.2. Analyse des notifications d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine en 2017

2.2.1 Constitution de l'échantillon

L'échantillon constitué par l'ensemble des déclarations d'effets indésirables effectuées par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine ne représente que les pharmaciens qui ont déclaré un ou plusieurs effets indésirables au CRPV de Rennes en 2017.

2.2.2 Collecte de l'information

Une requête a été réalisée dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) afin d'extraire toutes les notifications d'effets indésirables émanant de pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine enregistrées par le CRPV de Rennes en 2017.

2.2.3 Exploitation des données

Les données récoltées concernant les notifications d'effets indésirables de l'année 2017 ont été exploitées en parallèle des résultats du questionnaire et ont permis de faire une comparaison entre les réponses en ligne et les notifications réellement effectuées dans le département d'Ille-et-Vilaine en 2017.

Les paramètres suivants ont été analysés :

- l'âge du patient
- le type d'effet indésirable déclaré
- le type de médicament(s) concerné(s)
- le mode de déclaration utilisé
- la zone géographique de l'officine
- la taille de l'officine

IV. Résultats

1. Description des échantillons

1.1 Questionnaire

L'envoi du questionnaire par le biais du CROP à l'attention de l'ensemble des pharmaciens des 307 officines du départements Ille-et-Vilaine nous a permis de récolter 32 réponses.

1.2 Analyse des notifications d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine en 2017 en Ille-et-Vilaine

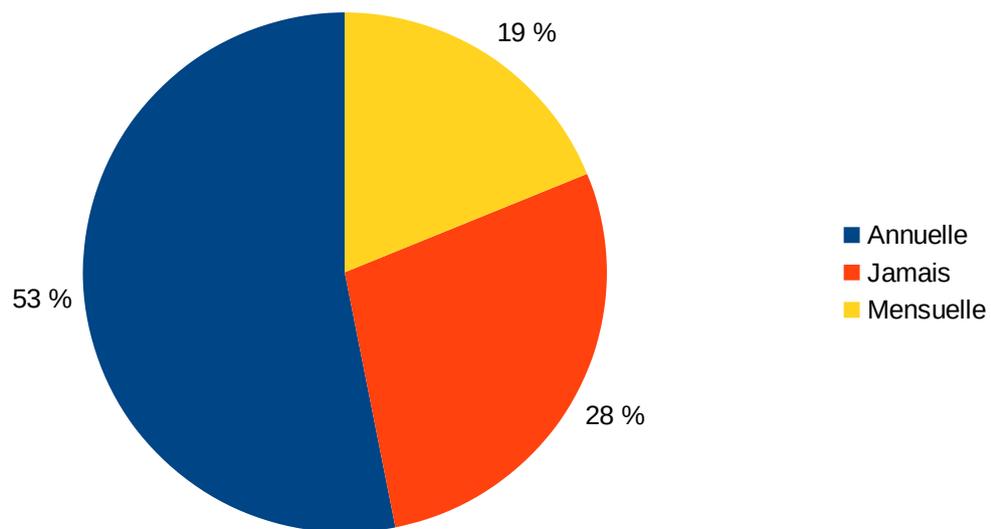
Les déclarations de pharmacovigilance de l'année 2017 effectuées par les pharmaciens du département d'Ille-et-Vilaine au CRPV de Rennes sont au nombre de 76. Elles seront traitées selon deux sous-groupes :

- un premier-sous groupe de 53 déclarations qui concernent tous types de médicaments que nous étudierons en parallèle des résultats du questionnaire.
- un deuxième sous-groupe de 23 déclarations qui ne concernent que la spécialité « Lévothyrox® nouvelle formule » mise sur le marché en mars 2017 ; s'agissant d'une problématique particulière, ces déclarations seront traitées séparément, du fait des signalements en masse qui ont été réalisés suite à la modification de formule du Lévothyrox® .

2. Fréquence de déclaration

2.1 Résultats généraux

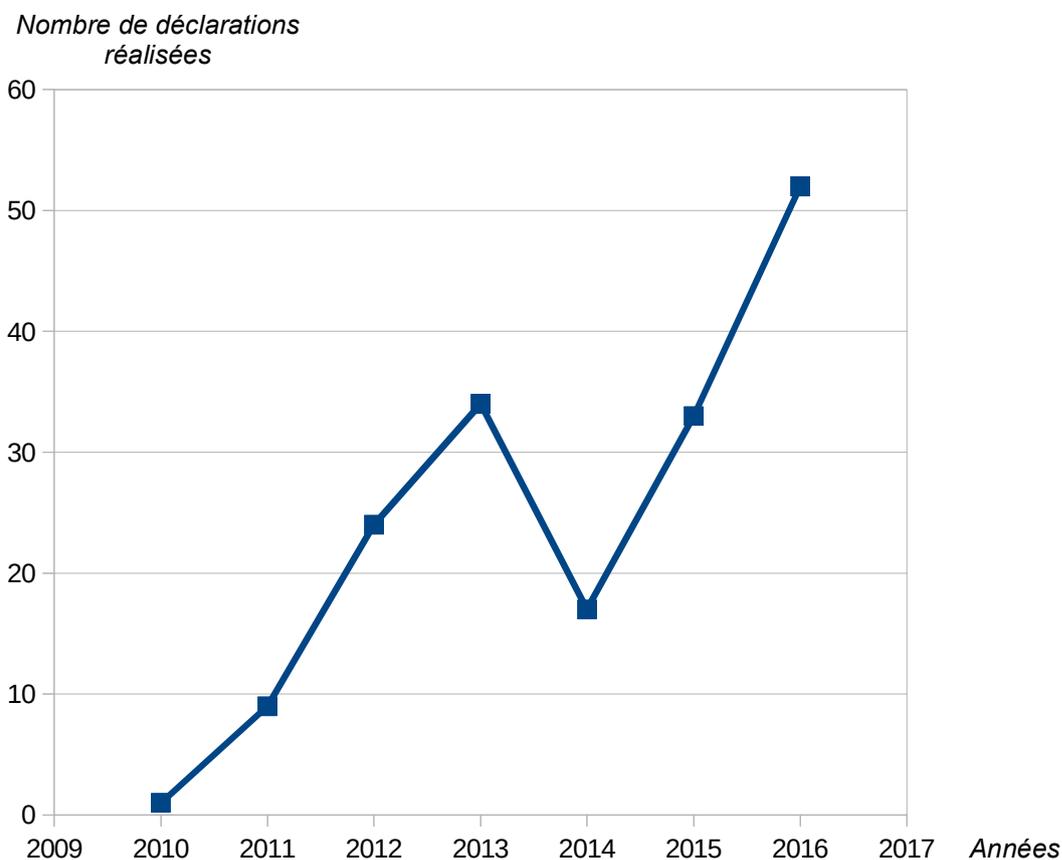
Nous nous sommes intéressés à la fréquence de déclaration des effets indésirables au CRPV par des pharmaciens du département Ille-et-Vilaine.



Graphique 1: Répartition de la fréquence de déclaration par les pharmaciens ayant participé à l'enquête.

Parmi les pharmaciens du département ayant répondu au questionnaire, 53% ont une fréquence de déclaration annuelle (une déclaration par an), puis 28% d'entre eux ne déclarent jamais d'effets indésirables et 19% déclarent un effet indésirable au moins une fois par mois.

Nous nous sommes intéressés au nombre de déclarations par an réalisées par les pharmaciens d'officine en Ile-et-Vilaine depuis une dizaine d'années.



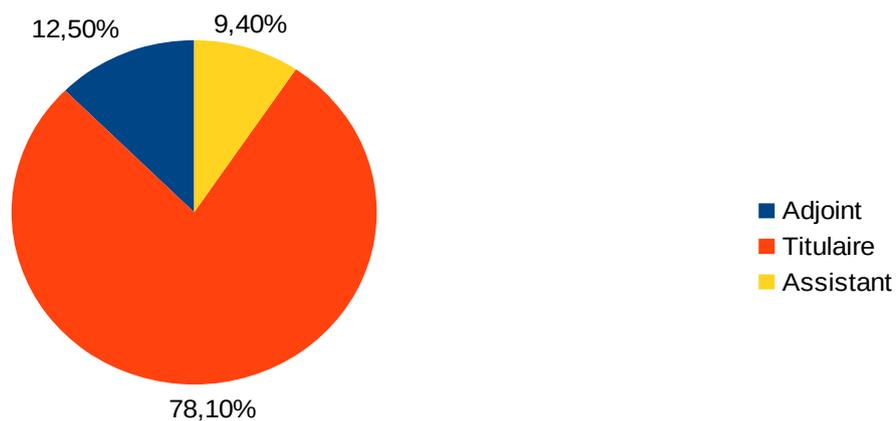
Graphique 2: Evolution du nombre de déclarations annuelles d'effets indésirables par les pharmaciens d'officine en Ile-et-Vilaine entre 2010 et 2016.

Ce graphique a été constitué à partir de données extraites de la BNPV.

Nous pouvons voir que le nombre total de déclarations annuelles effectuées par l'ensemble des pharmaciens d'officine d'Ile-et-Vilaine est globalement en augmentation malgré une légère baisse en 2014. Il a même doublé entre 2012 et 2016.

2.2 Influence du poste

Nous nous sommes intéressés à la relation entre le poste occupé et la fréquence à laquelle les pharmaciens d'officine du département d'Ille-et-Vilaine déclarent des effets indésirables au CRPV.



Graphique 3: Répartition des pharmaciens d'officine ayant participé à l'enquête selon le poste occupé

L'échantillon se compose majoritairement de titulaires (78,10%), puis d'adjoints (12,5%) et enfin d'assistants (9,40%).

Tableau 1: Fréquence de déclaration des EI en fonction du poste occupé par les pharmaciens

Poste/fréquence	Annuelle	Mensuelle	Annuelle + Mensuelle	Jamais	Jamais (%)	Total
Titulaires	n = 15	n = 4	76%	n = 6	24%	n = 25
Adjoints + Assistants	n = 2	n = 2	57%	n = 3	43%	n = 7

Du fait des faibles effectifs d'adjoints et d'assistants, il a été décidé de regrouper ces deux catégories de pharmaciens pour analyser la suite des résultats en comparant les pharmaciens titulaires aux autres pharmaciens (adjoints et assistants confondus).

De la même manière, les fréquences de déclarations annuelles et mensuelles sont regroupées en une seule et même catégorie afin de simplement comparer les pharmaciens qui déclarent des EI, quelle que soit la fréquence, à ceux qui n'en déclarent jamais.

Les pharmaciens titulaires participeraient davantage (76%) à la déclaration des EI que les autres pharmaciens (57%).

2.3 Influence de l'année d'obtention du diplôme

Il a été décidé d'étudier l'influence de l'année d'obtention du diplôme sur la fréquence de déclaration des effets indésirables en répartissant l'effectif selon trois périodes.

Nous avons choisi deux années (1995 et 2010) pour le découpage des périodes.

L'année 1995 est une date d'intérêt en pharmacovigilance avec le décret du 13 mars (11) qui étend l'obligation de déclaration des effets indésirables des médicaments aux pharmaciens.

L'année 2010 correspond au début de la médiatisation de l'affaire Mediator® (Benfluorex) dans la presse grand public : ce puissant anorexigène commercialisé par le laboratoire Servier comme antidiabétique était à l'origine de valvulopathies (22).

Tableau 2: Fréquence de déclaration des EI selon l'année d'obtention du diplôme.

Année/fréquence	Annuelle	Mensuelle	Annuelle + Mensuelle (%)	Jamais	Jamais (%)	Total
1980-1994	n = 4	n = 3	54%	n = 6	46%	n = 13
1995-2010	n = 13	n = 3	94%	n = 1	6%	n = 17
2011-2015	n = 0	n = 0	0%	n = 2	100%	n = 2

Il semblerait que les pharmaciens diplômés après 1995 aient une fréquence de déclaration d'effets indésirables plus importante que les autres.

La période (2011-2015) est représentée par un plus petit effectif (n=2) qui ne déclare jamais d'EI.

2.4 Influence de la taille de l'officine

Nous avons cherché à analyser l'influence de la taille de l'officine au sein de laquelle exerce un pharmacien sur la fréquence de notification des effets indésirables au CRPV.

Tableau 3: Fréquence de déclaration des EI en fonction de la taille de l'officine.

Taille/fréquence	Annuelle	Mensuelle	Annuelle + Mensuelle (%)	Jamais	Jamais (%)	Total
Petite officine	n = 3	n = 0	75%	n = 1	25%	n = 4
Officine de taille moyenne	n = 13	n = 5	72%	n = 7	28%	n = 25
Grande officine	n = 1	n = 1	67%	n = 1	33%	n = 3

L'influence de la taille d'une officine est un critère difficile à analyser.

Nous nous sommes basés sur le nombre de pharmaciens au sein de l'officine pour appréhender cette notion en faisant un lien entre le nombre de pharmaciens et le chiffre d'affaire présumé de l'officine.

La présence d'un pharmacien supplémentaire est obligatoire tous les 1,3 million d'euros de chiffre d'affaire.

Ainsi, un pharmacien seul ne peut exercer qu'au sein d'une petite officine (< 1,3 millions de CA), entre 2 et 3 pharmaciens, le chiffre d'affaire se situerait approximativement entre 1,3 et 3,9 millions d'euros, et dans les grosses structures avec plus de trois pharmaciens, le chiffre d'affaire serait supérieur à 3,9 millions d'euros.

Cependant, rien n'empêche les titulaires d'embaucher plus de pharmaciens que le minimum prévu par la réglementation (35).

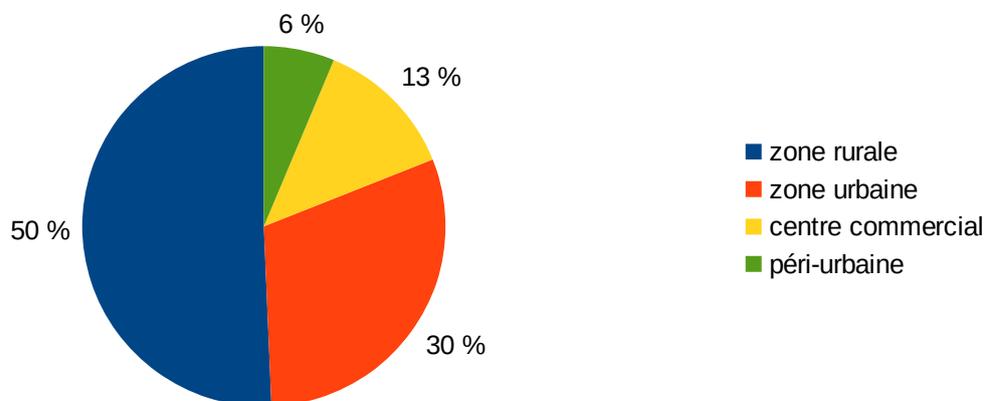
Le risque ici est donc de surestimer la taille de certaines officines, notamment celles définies comme « grandes ».

Le pourcentage de pharmaciens qui notifient des effets indésirables au CRPV, toutes fréquences confondues (annuelle ou mensuelle) est sensiblement le même quelque soit la taille de l'officine au sein de laquelle ils exercent.

Aucune différence significative de la fréquence de déclaration selon la taille de l'officine n'est mise en avant par l'analyse des réponses au questionnaire.

2.5 Influence de la zone géographique

Nous avons cherché à analyser l'influence de la zone géographique où les pharmaciens d'officine exercent sur la fréquence à laquelle ils notifient des effets indésirables au CRPV.



Graphique 4: Répartition selon les zones géographiques où se situent les officines des pharmaciens participants.

La majorité des pharmaciens ayant participé à l'enquête exercent en zone rurale (50%), ensuite vient la zone urbaine (30%) puis les centres commerciaux (13%) et enfin la zone péri-urbaine (6%).

Nous avons décidé de regrouper les zones suivantes : zone urbaine, centre commerciaux et zone péri-urbaine en une seule et même catégorie appelée « zone urbaine totale ».

Tableau 4: Fréquence de déclaration des EI selon la zone géographique de l'officine.

zone/fréquence	Annuelle	Mensuelle	Annuelle + Mensuelle (%)	Jamais	Jamais (%)	Total
zone rurale	n = 10	n = 2	75%	n = 4	25%	n = 16
zone urbaine totale	n = 7	n = 4	69%	n = 5	31%	n = 16

Il ne semble pas y avoir de différence significative entre la fréquence de déclaration des EI des pharmaciens exerçant en zone rurale par rapport à ceux qui exercent en zone urbaine totale.

2.6 Influence du type de patientèle

Nous nous sommes intéressés à l'influence du type de patientèle auquel le pharmacien d'officine est confronté sur la fréquence de notification des effets indésirables au CRPV.

Tableau 5: Fréquence de déclaration des EI selon la nature de la patientèle de l'officine.

Type / fréquence	Annuelle	Mensuelle	Annuelle + Mensuelle (%)	Jamais	Jamais (%)	Total
Familiale	n = 14	n = 6	69%	n = 9	31%	n = 29
Personnes âgées	n = 15	n = 6	70%	n = 9	30%	n = 30
Jeunes actifs	n = 8	n = 4	75%	n = 4	25%	n = 16
EPHAD	n = 2	n = 3	71%	n = 2	29%	n = 7

Il semblerait que le type de patientèle n'influence pas la notification des EI.

2.7 Influence du mode de déclaration

Nous nous sommes intéressés au mode de notification utilisé par les 23 pharmaciens qui affirment déclarer des EI au CRPV.

Tableau 6: Fréquence de déclaration des EI en fonction du canal de déclaration utilisé.

Canal / Fréquence	Annuelle	Mensuelle	% d'utilisateurs
Formulaire de l'ANSM	n = 11	n = 4	65%
Portail ministériel	n = 2	n = 2	17%
Téléphone	n = 4	n = 0	17%

Les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine utilisent majoritairement le formulaire de l'ANSM pour déclarer des EI.

2.8 Influence de la sensibilisation/formation des pharmaciens d'officine

Nous nous sommes intéressés à la relation entre la formation/sensibilisation des pharmaciens d'officine à la pharmacovigilance et leur fréquence de déclaration d'effets indésirables.

Tableau 7: Fréquence de déclaration des EI en fonction du moyen de formation/sensibilisation des pharmaciens.

Formation/fréquence	annuelle	mensuelle	Jamais	TOTAL
Université	n = 9	n = 4	n = 5	n = 18
DPC	n = 1	n = 2	n = 0	n = 3
Autre	n = 2	n = 0	n = 1	n = 3
Non	n = 5	n = 0	n = 3	n = 8
total	n = 17	n = 6	n = 9	n = 32

- 72,2% des pharmaciens ayant été formés/sensibilisé à l'université déclarent des EI dont 22% de manière mensuelle.
- L'ensemble des pharmaciens formés en DPC déclarent des EI, dont 66,6% de manière mensuelle.
- 2/3 des pharmaciens qui déclarent de manière mensuelle ont été formés/sensibilisés à l'université et 1/3 ont été formés en DPC.
- A propos des pharmaciens qui ne déclarent jamais d'EI : 56% d'entre eux ont été formés/sensibilisés à la fac, 33% n'ont jamais été formés ni sensibilisés à la PV et 11% d'entre eux ont été sensibilisés par la lecture du magazine *Prescrire*.
- D'une manière générale, tous moyens confondus (université/DPC/Autres), 75% des pharmaciens ayant participé à l'enquête disent avoir été formés/sensibilisés à la pharmacovigilance et toutes fréquences confondues (Annuelle/mensuelle), 72% des pharmaciens déclarent des EI.

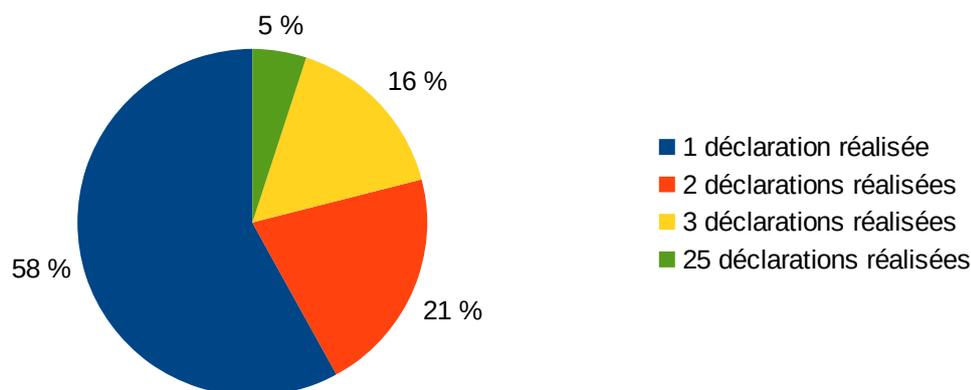
Il semblerait que le niveau de formation/sensibilisation à la pharmacovigilance influence la fréquence de déclaration des EI : la majorité des pharmaciens ayant été formés/sensibilisés déclarent des EI et ils sont les seuls à déclarer des EI à une fréquence mensuelle.

Cependant 67 % des pharmaciens qui ne déclarent jamais d'EI sont également formés/sensibilisés à la pharmacovigilance .

2.9 Comparaison à l'analyse des notifications d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine en 2017

- **Fréquence de déclaration**

Nous nous sommes intéressés aux 53 déclarations de 2017 tous médicaments confondus (hors Lévothyrox®) qui correspondent à 19 officines.



Graphique 5: Répartition des officines d'Ille-et-Vilaine par nombre de déclarations en 2017

La majorité des officines ayant participé à la pharmacovigilance (58%) ne font qu'une déclaration d'EI en Ille-et-Vilaine, en 2017.

Ce constat est plutôt en accord avec les réponses du questionnaire qui disent que les pharmaciens qui déclarent le font majoritairement à une fréquence annuelle même si dans un cas nous parlons à l'échelle des officines et dans l'autre, à l'échelle des pharmaciens de manière individuelle.

La grande majorité des officines du département (288 sur 307, soient environ 94%) ne déclare pas d'effet indésirable.

Parmi les 19 officines qui ont effectué une déclaration d'effet indésirable, une seule pharmacie représente 47% des déclarations alors que les autres officines en représentent maximum 6% pour celles qui participent le plus à la notification des effets indésirables.

- **Postes des pharmaciens**

L'analyse des 53 déclarations de 2017 qui concernent tous types de médicaments (hors Lévothyrox®) ne permet pas d'identifier une éventuelle influence du poste.

Sur les 53 déclarations, d'après les renseignements dont nous disposons nous ne pouvons identifier que :

- 3 pharmaciens titulaires
- 1 pharmacien non titulaire

Les 49 autres déclarations sont insuffisamment renseignées pour connaître le poste du déclarant : seul le nom de la pharmacie est renseigné.

- **Taille des officines**

L'analyse des 53 déclarations 2017 d'Ille-et-Vilaine réalisées par 19 officines, permet d'estimer la taille des 19 pharmacies déclarantes :

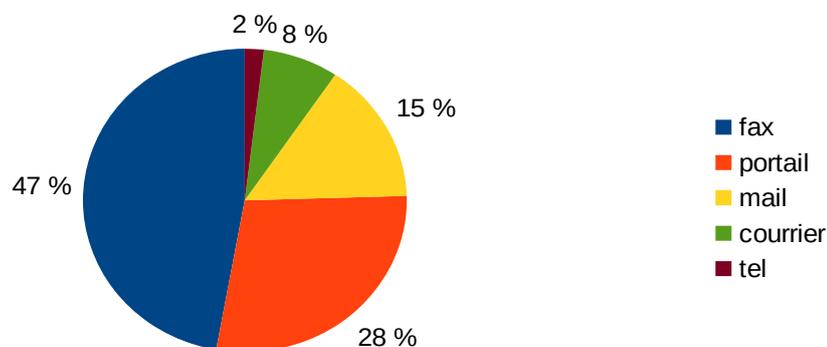
- 1 petite officine (5%)
- 12 officines intermédiaires (63%)
- 6 grandes officines (32%)

- **Zone géographique des officines**

Sur les 19 officines ayant réalisé les 53 déclarations qui concernent tous types de médicaments (hors Lévothyrox®) en 2017, nous savons que 15 d'entre elles étaient situées en zone rurale (79%) et 4 d'entre elles étaient situées en zone urbaine (21%).

Ainsi, en 2017, les déclarations d'effets indésirables en Ile-et-Vilaine provenaient majoritairement de pharmacies situées en zone rurale.

- **Canaux de déclaration utilisés**



Graphique 6: Répartition des différents canaux de notifications utilisés par les pharmaciens d'Ile-et-Vilaine en 2017.

Nous savons que la pharmacie à l'origine de 47% des déclarations utilise le formulaire papier de l'ANSM envoyé au CRPV ainsi que le portail ministériel de signalement des événements sanitaires indésirables.

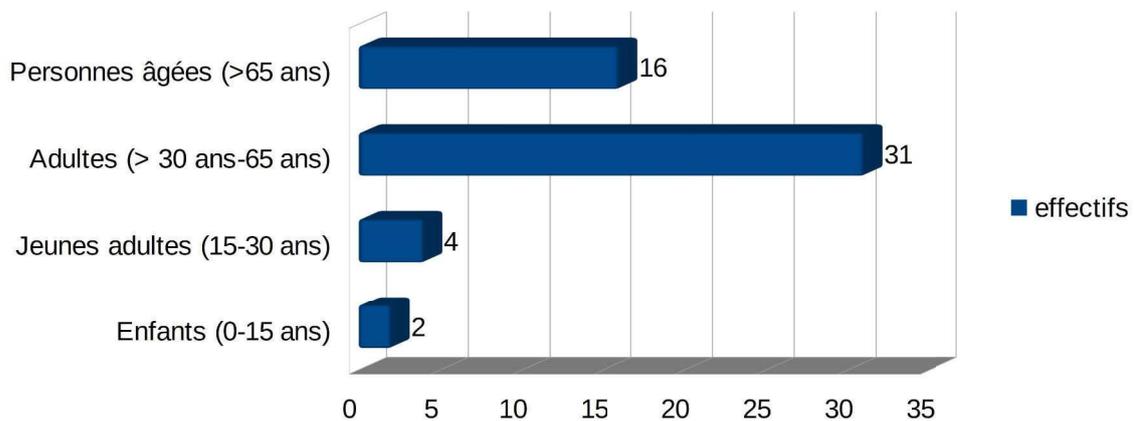
Les pharmaciens d'Ile-et-Vilaine ont principalement réalisé leurs déclarations à l'aide du formulaire papier de l'ANSM envoyé par fax ou par courrier (55%), le canal qui a été le plus utilisé ensuite est le portail ministériel de signalement des événements sanitaires indésirables (28%), puis l'envoi d'un mail en texte libre au CRPV (15%) et enfin l'appel téléphonique au CRPV (2%).

A noter que le portail ministériel n'a été mis à disposition qu'à partir de mars 2017, ainsi, en 2018 son utilisation a certainement progressé.

3. Âge des patients

Cet élément n'apparaît pas dans le questionnaire mais a pu être analysé au travers des déclarations d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine en 2017 en Ille-et-Vilaine.

L'âge ou la date de naissance des patients faisant l'objet des 53 déclarations d'effets indésirables tous médicaments confondus (hors Lévothyrox®) ont pu être relevés puis étudiés.



Graphique 7: Répartition des différentes notifications concernant tous types de médicaments (hors Lévothyrox®) réalisées par les pharmaciens d'officine en 2017 en Ille-et-Vilaine selon différentes classes d'âge de patients

Moyenne = 52 ans

Médiane = 52 ans

Quartiles : - Q1 = 36 ans (25 % de l'effectif a moins de 36 ans)

- Q3 = 68 ans (75 % de l'effectif a moins de 68 ans)

MIN = 2 ans

MAX = 94 ans

La majorité des déclarations d'effets indésirables ont concerné des patients adultes âgés entre 30 et 65 ans inclus.

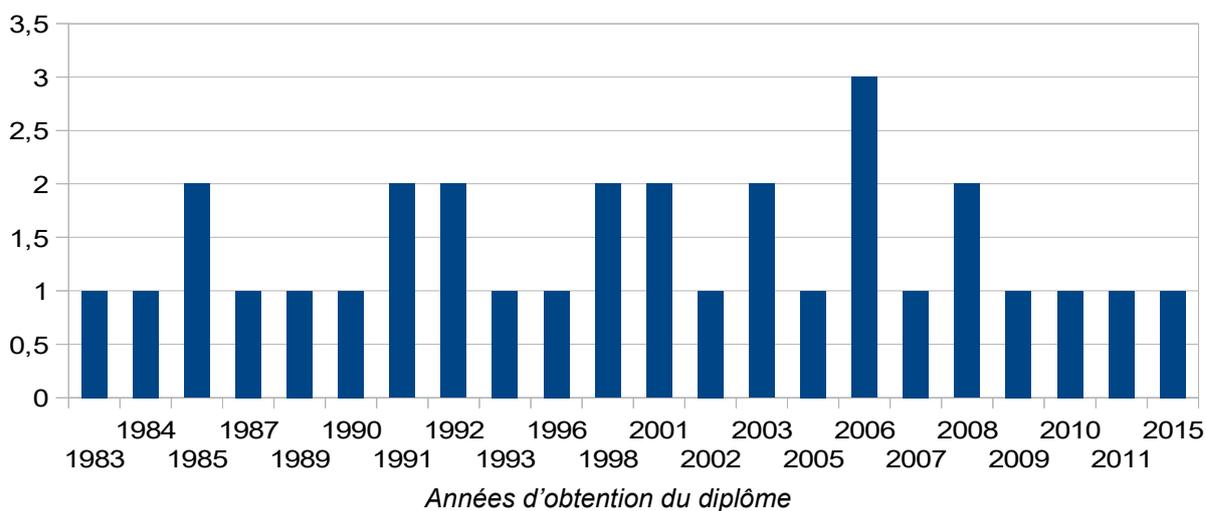
Ensuite viennent les personnes âgées de plus de 65 ans, deux fois moins nombreux que les adultes du groupe des 30-65 ans inclus.

Les jeunes adultes ainsi que les enfants sont très peu représentés.

4. Critères liés au pharmacien

4.1 Année d'obtention du diplôme

Nombre de pharmaciens



Graphique 8: Années d'obtention du diplôme de pharmacien des participants à l'enquête

Moyenne = 1998

Médiane = 1999,5

Quartiles : - Q1 = 1991 (25 % des pharmaciens ont été diplômés avant 1991)

- Q3 = 2006 (75 % des pharmaciens ont été diplômés avant 2006)

MAX = 2015

MIN = 1981

La répartition des pharmaciens participants à l'enquête par année d'obtention du diplôme apparaît homogène.

L'échantillon représente plusieurs générations de pharmaciens allant de presque 40 ans d'expérience pour certains à moins de 5 ans pour d'autres.

4.1.1 Influence sur la formation/sensibilisation à la pharmacovigilance

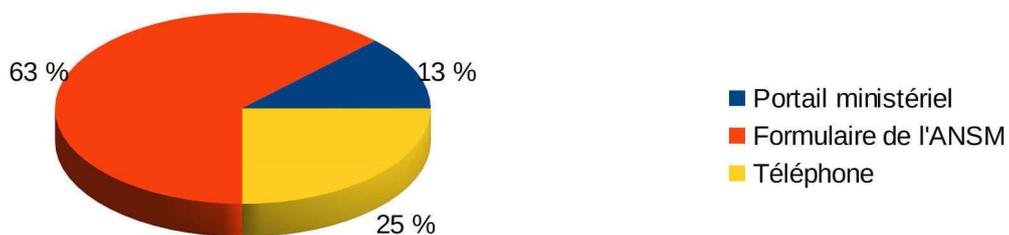
Tableau 8: Mode de formation/sensibilisation à la pharmacovigilance en fonction de l'année d'obtention du diplôme.

Année / Formation	Université	DPC	Autres	% sensibilisés	Non	% non sensibilisés	Total
1980-1994	n = 5	n = 2	n = 2	69%	n = 4	31%	n = 13
1995-2010	n = 11	n = 1	n = 1	76%	n = 4	24%	n = 17
2011-2015	n = 2	n = 0	n = 0	100%	n = 0	0%	n = 2

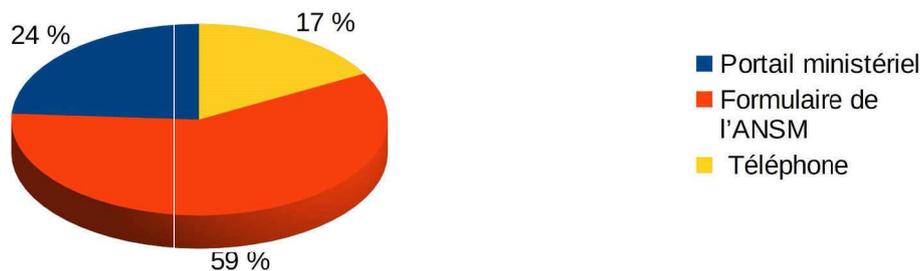
La proportion de pharmaciens sensibilisés à la pharmacovigilance, tous types confondus, augmente progressivement avec l'année d'obtention du diplôme.

La formation/sensibilisation à la pharmacovigilance à l'université semble avoir progressé avec le temps, elle semble être la seule source de formation/sensibilisation pour les plus jeunes diplômés.

4.1.2 Influence sur le mode de déclaration



Graphique 9: Répartition des différents modes de notification des EI utilisés par les pharmaciens diplômés entre 1980 et 1994



Graphique 10: Répartition des différents modes de notification des EI utilisés par les pharmaciens diplômés entre 1995 et 2010

Le formulaire de l'ANSM est le canal de déclaration le plus utilisé toutes générations confondues.

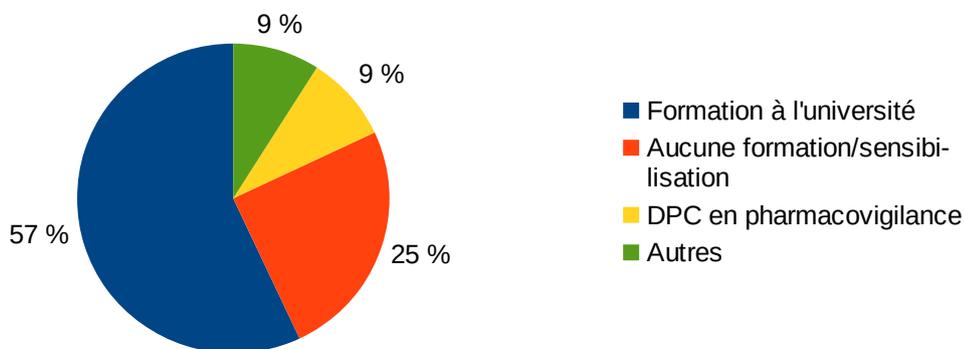
Le portail est légèrement plus utilisé par les pharmaciens diplômés après 1995 mais son

utilisation reste encore assez faible.

L'utilisation du téléphone se retrouve dans toutes les générations de diplômés et est comparable à celle du portail.

4.2 Sensibilisation/formation à la pharmacovigilance

Nous nous sommes intéressés au niveau de formation/sensibilisation à la PV des pharmaciens d'officine.



Graphique 11: Répartition des différents moyens de formation/sensibilisation à la pharmacovigilance pour les pharmaciens participants à l'enquête.

La majorité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire ont été formés/sensibilisés à la pharmacovigilance à l'université.

Un quart d'entre eux n'a jamais reçu de formation/sensibilisation sur le sujet.

9% ont suivi un DPC sur le thème de la pharmacovigilance.

9% ont été sensibilisés par d'autres biais : une expérience professionnelle en PUI, au travers de la lecture du magazine *Prescrire* et la sensibilisation par un étudiant en pharmacie.

4.2.1 Influence sur le niveau de connaissances en pharmacovigilance

Nous nous sommes intéressés au niveau de connaissances estimé des pharmaciens d'officines d'Ille-et-Vilaine selon le mode de formation/sensibilisation à la PV.

Tableau 9: Niveau de connaissance estimé par les pharmaciens en fonction du moyen de formation/sensibilisation à la pharmacovigilance.

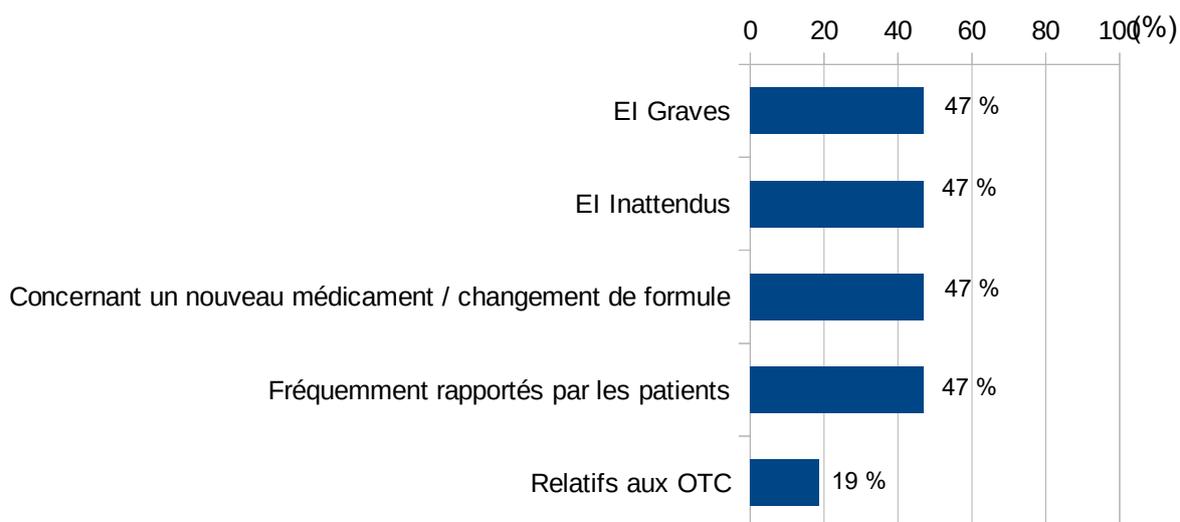
Formation/niveau	faible	moyen	bon	Total
Université	n = 5	n = 7	n = 6	n = 18
DPC	n = 0	n = 3	n = 0	n = 3
Autre	n = 1	n = 1	n = 1	n = 3
Non	n = 6	n = 2	n = 0	n = 8
Total	n = 12	n = 13	n = 7	n = 32

- Concernant les pharmaciens ayant été formés/sensibilisés à l'université, les niveaux de connaissances estimés sont variables : 39% considèrent avoir un bon niveau, 33% considèrent avoir un niveau moyen et 28% considèrent avoir un faible niveau.
- L'ensemble des pharmaciens formés en DPC considère avoir un niveau moyen.
- Concernant les pharmaciens sensibilisés à la PV par les moyens « autres » : le pharmacien qui a été sensibilisé par une étudiante considère avoir un faible niveau de connaissances, celui qui a été sensibilisé à la pharmacovigilance par la lecture de magazine *Prescrire* considère avoir un niveau moyen et celui qui a exercé en pharmacie hospitalière estime avoir un bon niveau de connaissances.
- 75% des pharmaciens non sensibilisés/formés à la PV considèrent avoir un faible niveau de connaissances sur le sujet.
- Les pharmaciens qui considèrent avoir un bon niveau de connaissances en PV ont majoritairement été formés/sensibilisés à l'université ou par une expérience professionnelle en pharmacie hospitalière.

5. Etude de la sensibilité des pharmaciens vis à vis des différents types d'effets indésirables

5.1 Analyse du questionnaire

Nous avons analysé la sensibilité des pharmaciens d'officine vis à vis de différents types d'effets indésirables.



Graphique 12: Sensibilité des pharmaciens d'officine participant à l'enquête vis à vis des différents types d'EI

- Les pharmaciens prêtent moins attention aux EI liés aux OTC (over the counter) qu'à ceux qui sont graves, inattendus, liés aux nouveaux médicaments ou fréquemment rapportés par les patients.
- Ils prêtent autant attention aux 4 autres types d'EI : graves, inattendus, fréquemment rapportés par les patients et liés aux nouveaux médicaments ou changements de formule.

5.2 Comparaison à l'analyse des notifications réalisées en 2017 par les pharmaciens du département Ille-et-Vilaine

5.2.1 Type d'effet indésirable

D'après les 53 déclarations d'effets indésirables qui concernent tous types de médicaments (hors Lévothyrox®) de l'année 2017 en Ille-et-Vilaine réalisées par 19 officines, nous savons quels types d'effets indésirables ont été déclarés :

- 37 effets attendus (présents dans le RCP) (70%)
- 16 effets inattendus (non décrits dans le RCP) (30%)
- 5 effets graves (9%)
- 1 effet lié à un produit OTC (2%) : sensation de brûlure, rougeur et chaleur au site d'application avec le baume Décontractyl® (Méphénésine/Nicotinate de méthyle). Cet effet a fait l'objet de deux déclarations par la même pharmacie, le même jour, chez deux patients différents.

Les cinq effets indésirables dits « graves » qui représentent 9% de l'ensemble des notifications (hors Lévothyrox®) réalisées par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine en 2017 sont les suivants :

- un malaise au volant sous Desloratadine qui est un anti-histaminique
- un malaise au volant sous Nifluril® (Acide niflumique) qui est un AINS et Alfatil® (Céfaclor) qui est un antibiotique
- vertiges, chute et instabilité à la démarche sous Inegy® (Ezétimibe/Simvastatine) qui est un hypolipémiant en association.

- une hospitalisation à cause d'un syndrome de sevrage sous Tramadol qui est un antalgique de palier II
- une hospitalisation pour thrombophlébite avec mise en jeu du pronostic vital sous Innohep® (Tinzaparine sodique), médicament antithrombotique, due à un mésusage intentionnel du médicament.

Au total, la majorité des effets indésirables déclarés par des pharmaciens d'officine en 2017 en Ille-et-Vilaine sont des effets attendus (70%) et non graves (91%).

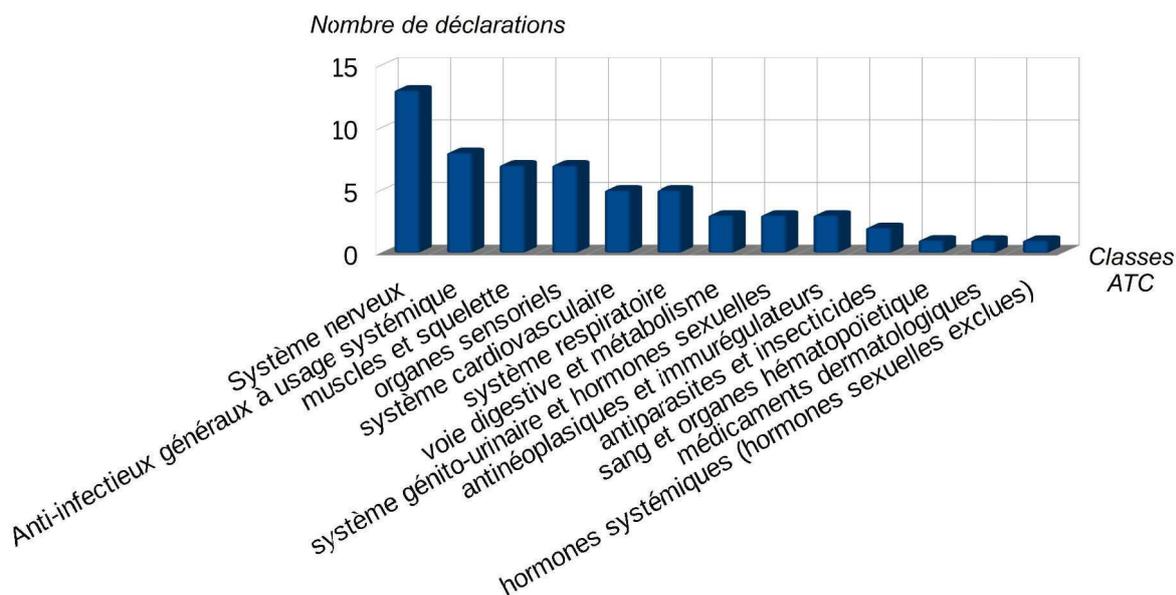
Sur l'ensemble des notifications réalisées en 2017 par les pharmaciens d'officine du département d'Ille-et-Vilaine, deux d'entre elles sont liées à des erreurs médicamenteuses :

- Malaise et réaction vagale sous Adartrel® (Ropinirole) qui est un dopaminergique : le patient a pris par erreur 2 mg matin et soir au lieu de 2 mg le soir pendant une journée.
- Fatigue, éblouissement, manque de vigilance, vertiges, nausées, constipation et douleurs abdominales sous Nabucox® (Nabumétone) qui est un AINS : le pharmacien a indiqué au patient une posologie de deux comprimés matin et soir au lieu d'un seul comprimé matin et soir. Dans ce cas, le surdosage accidentel est lié à une erreur de dispensation.

Les deux erreurs médicamenteuses résultent d'une erreur de posologie.

5.2.2 Classes ATC des médicaments ayant fait l'objet d'une notification

Nous nous sommes intéressés aux classes ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) des différents médicaments (hors Lévothyrox®) ayant fait l'objet d'une notification au CRPV de Rennes par les pharmaciens d'officine du département d'Ille-et-Vilaine en 2017.



Graphique 13: Classes ATC des médicaments ayant fait l'objet d'une déclaration par les pharmaciens d'Ille-et-vilaine en 2017

- La première classe ATC « système nerveux » représente 22% des déclarations.

Les treize déclarations portant sur cette classe ATC sont des traitements systémiques antidouleurs, anti-parkinsoniens, antidépresseurs et antiépileptiques.

Les effets mis en cause sont principalement des effets centraux comme de la somnolence, des étourdissements, des syndromes de sevrage, de l'agressivité, de l'irritabilité, des pertes de mémoire et des altérations de la concentration ou encore des effets cutanés tels que des prurits, rougeurs, rashes et saignements.

- La deuxième classe ATC « anti-infectieux généraux à usage systémique » représente 13,5% des déclarations.

Les huit déclarations portant sur cette classe ATC concernent des traitements systémiques, principalement des antibiotiques, un antifongique, un vaccin, et un traitement anti-rétroviral.

Les effets mis en cause sont des réactions cutanées de type rash, urticaires, et oedèmes, mais aussi centraux tels que des vertiges, insomnies et digestifs/urinaires comme des flatulences, ballonnements et dysuries.

- La troisième classe ATC représentée par 12% des déclarations est la classe « muscles et squelette ».

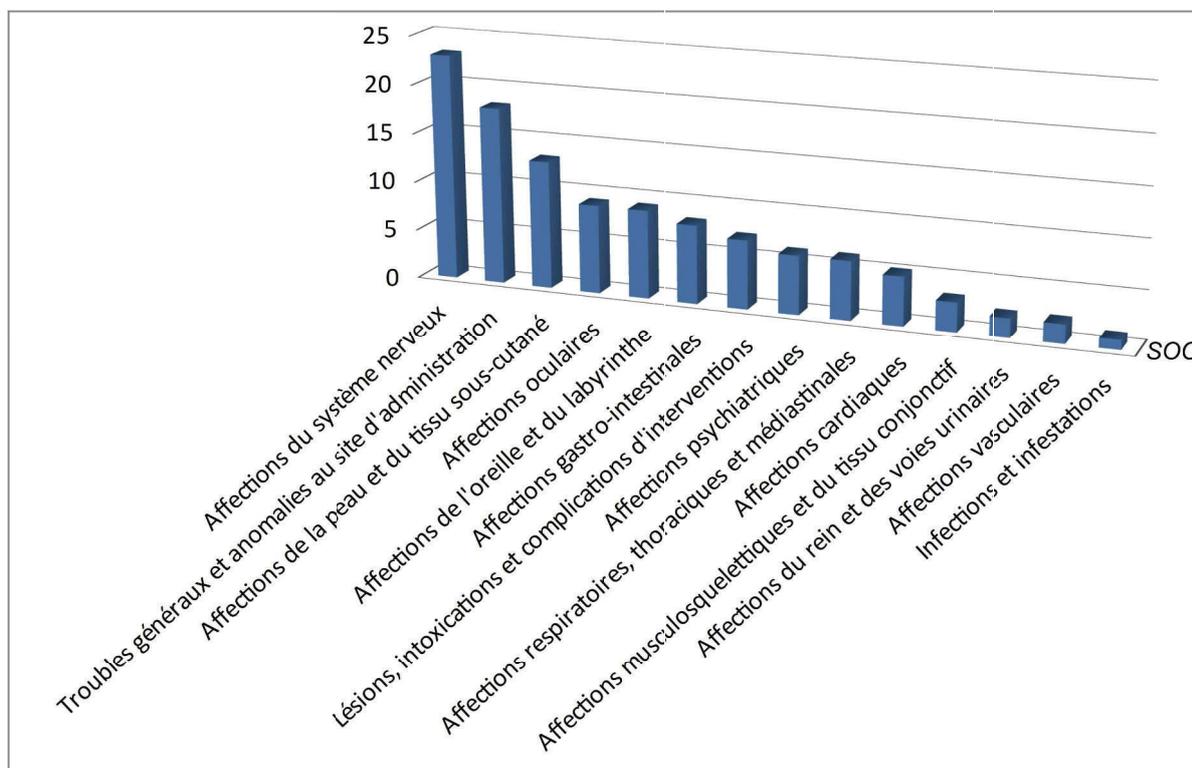
Les sept déclarations portant sur cette classe ATC concernent des traitements systémiques comme un anti-ostéoporotique, et des anti-inflammatoires mais aussi un décontractant musculaire topique.

Les effets mis en cause sont principalement de type centraux avec des vertiges, malaises, pertes de connaissance et des effets cutanés avec des rougeurs, sensations de chaleur et sensations de brûlure.

5.2.3 SOC des différents effets indésirables déclarés en 2017

Nous nous sommes intéressés aux SOC (systèmes classes organes) des différents effets indésirables notifiés au CRPV de Rennes par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine en 2017. En première position se trouvent les affections du système nerveux, puis viennent les troubles généraux et anomalies au site d'administration et enfin les affections de la peau et du tissu sous-cutané.

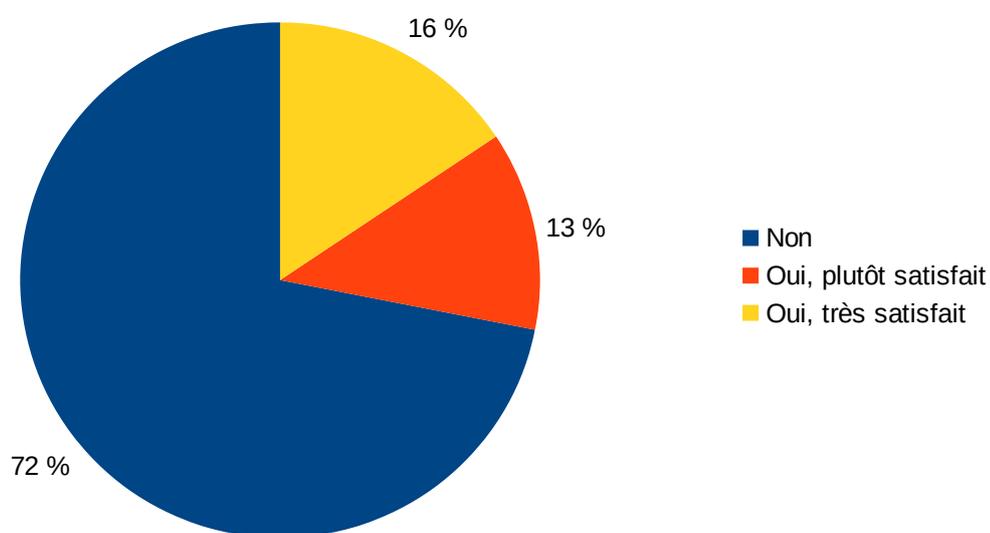
Nombre d'effets indésirables



Graphique 14: SOC (systèmes classes organes) des EI déclarés par les pharmaciens d'Ille-et-Vilaine en 2017

6. Demandes d'informations sur le médicament par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine au CRPV de Rennes

Nous avons cherché à savoir, au travers du questionnaire, si les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine contactaient le CRPV de Rennes pour des demandes de renseignements, en dehors de la notification d'effets indésirables et si tel était le cas, quel était leur niveau de satisfaction vis à vis des réponses apportées.



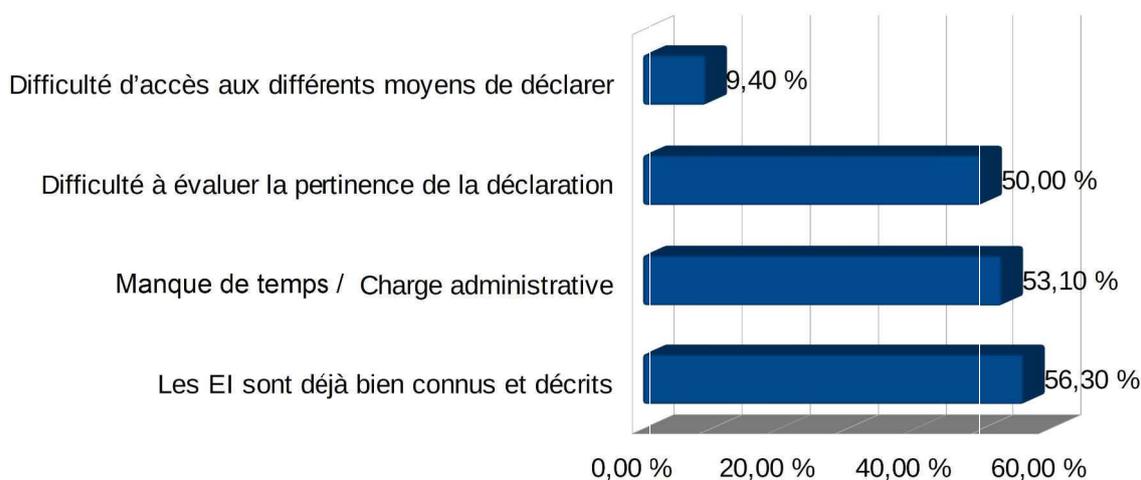
Graphique 15: Evaluation des demandes de renseignements au CRPV par les pharmaciens ayant répondu au questionnaire en ligne

- Environ 28% des pharmaciens ayant répondu au questionnaire ont déjà contacté le CRPV pour une demande d'information sur le médicament.

Les pharmaciens ayant des relations avec le CRPV en sont satisfaits.

7. Freins à la déclaration d'effets indésirables par les pharmaciens d'officine

Nous avons cherché à connaître les différents freins à la déclaration des EI par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine. Plusieurs choix leur ont été soumis dans le questionnaire et un champ « autre » leur permettait de faire des propositions s'ils le souhaitaient.



Graphique 16: Répartition des différents freins à la déclaration d'effets indésirables pour les officinaux proposés dans le questionnaire

- Le premier frein pour les pharmaciens d'officine est que les effets indésirables qui leur sont rapportés sont majoritairement déjà bien décrits dans la littérature donc ils ne jugent pas nécessaire de les déclarer.
- Ensuite, il s'agit principalement de difficultés liées à la charge administrative et au manque de temps, puis d'une difficulté à évaluer la pertinence de la déclaration.
- L'absence de rémunération (3%) , le fait de ne pas savoir si la déclaration va être en doublon avec le médecin traitant (3%) et le fait que les EI rapportés ne soient pas diffusés aux autres officines (3%) sont des freins identifiés par des pharmaciens participants à l'enquête.

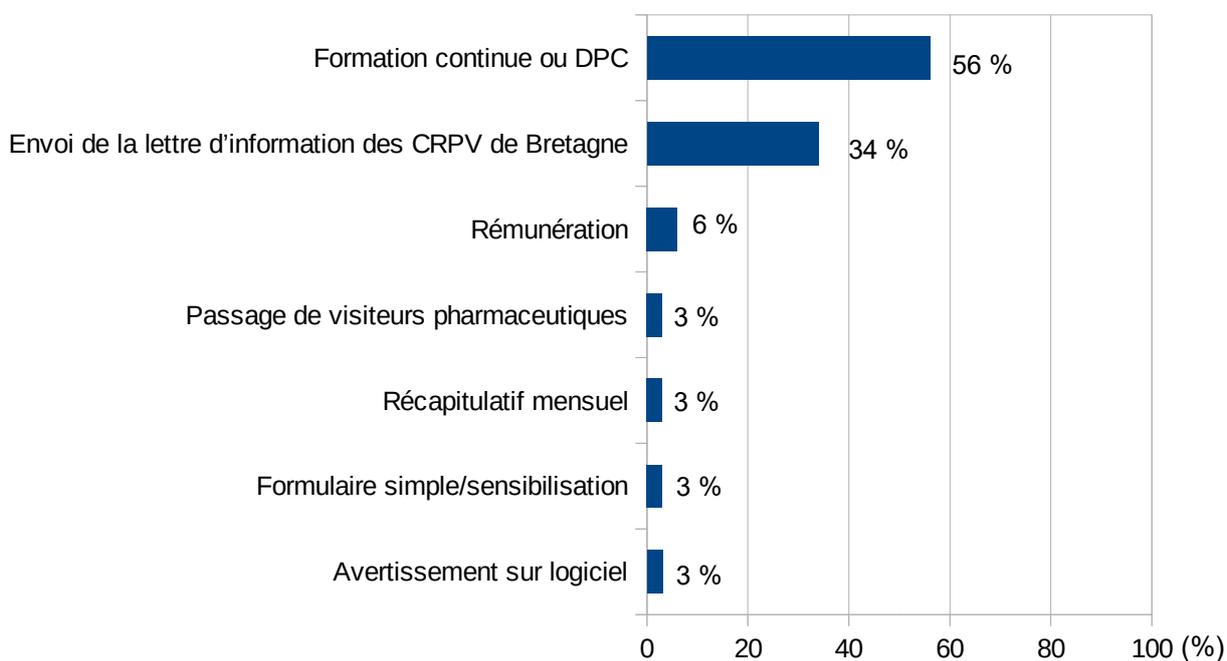
8. Solutions proposées pour stimuler la déclaration d'effets indésirables

Nous nous sommes intéressées aux différentes propositions qui pourraient être faites afin d'inciter les pharmaciens d'officine à déclarer les effets indésirables médicamenteux au CRPV.

Nous avons soumis deux suggestions :

- la mise en place d'un DPC ou d'une formation continue en pharmacovigilance
- la diffusion de la lettre d'information sur le médicament de la pharmacovigilance de Bretagne (CRPV de Rennes et Brest) aux pharmaciens d'officine.

Les participants pouvaient choisir l'une ou l'autre, les deux, ou même aucune de ces suggestions. Nous leur avons également laissé la possibilité de proposer d'autres solutions s'ils le souhaitaient.



Graphique 17: Répartition des solutions pour stimuler la déclaration d'EI par les pharmaciens d'officine

Concernant les propositions suggérées par l'enquête :

- Une majorité (56%) de pharmaciens pense qu'une formation continue pourrait contribuer à favoriser la déclaration.
- Plus d'1/3 d'entre eux est en faveur de l'envoi de la lettre d'information sur le médicament de la pharmacovigilance de Bretagne.

Concernant les suggestions faites par certains pharmaciens ayant répondu au questionnaire :

- Une rémunération lors de la réalisation d'une déclaration.
- L'envoi d'un récapitulatif mensuel sur les médicaments qui ont fait l'objet de déclarations au CRPV de Rennes.
- Le passage régulier de visiteurs pharmaceutiques pour rappeler les EI des médicaments commercialisés par leur laboratoire.
- La simplification du formulaire et une meilleure sensibilisation des pharmaciens.
- Une fonction sur les logiciels de délivrance permettant aux officines de recevoir des alertes sur la fiche produit des médicaments ayant fait l'objet de déclarations d'effets indésirables.

9. Focus sur les notifications concernant la nouvelle formule du Lévothyrox®

9.1 Rappels sur le Lévothyrox®

Lévothyrox® est une spécialité contenant de la lévothyroxine sodique autorisée depuis plus de 30 ans en France. Ses indications sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH (36).

Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de Lévothyrox®. En mars 2017, la nouvelle formule (NF) du Lévothyrox®, dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France (36).

Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre Lévothyrox® ancienne et nouvelle formule, en particulier les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien(36).

Le portail ministériel de signalement des événements sanitaires indésirables a été mis à disposition le 15 mars 2017 (36).

Les signalements ont été réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'août 2017 (36).

Ils ont conduit, dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance, à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés.

9.2 Description des pharmacies et des pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine ayant notifié

En 2017, 23 notifications relatives au Lévothyrox® NF ont été réalisées par des pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine (de 14 officines différentes) auprès du CRPV de Rennes.

Parmi les trois pharmacies ayant déclaré le plus d'effets indésirables, la première est à l'origine de 35% des déclarations et les deux suivantes d'environ 9% des déclarations chacune.

La proportion de pharmacies d'officine du département ayant déclaré des effets indésirables relatifs au Lévothyrox® NF en 2017 est de 4,6% (14 pharmacies sur 307).

Nous avons identifié que ces notifications proviennent majoritairement d'officines de taille moyenne (2 à 3 pharmaciens).

En termes de localisation géographique, 64% d'entre elles sont situées en zone rurale et 36% d'entre elles en zone urbaine.

Les notifications ont été transmises au CRPV par des pharmaciens non titulaires (35%) ou titulaires (22%) et par un préparateur. Nous ne disposons pas de suffisamment d'information concernant le déclarant dans 39% des cas.

9.3 Description des notifications

La majorité des notifications a été transmise au CRPV via le portail ministériel (70%), puis par téléphone (13%), par mail (9%) et enfin par fax (4%) ou par courrier (4%).

L'ensemble des effets indésirables rapportés concernant le Lévothyrox® NF était attendu.

Parmi les 23 notifications, une comportait un critère de gravité (effets indésirables ayant donné lieu à un arrêt de travail).

La majorité des déclarations concernait des patients adultes d'âge compris entre 30 et 65 ans ; 41% d'entre elles concernaient des patients âgés de plus de 65 ans.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux types d'effets indésirables déclarés (SOC des EI déclarés) par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine sur notre période d'étude.

Les SOC les plus fréquemment retrouvés étaient en premier « Affections du système nerveux » et « Affections psychiatriques », ensuite les « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif », puis les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ».

Nous avons comparé cette répartition aux données rapportées dans l'enquête de pharmacovigilance surveillant le profil de sécurité lié au changement de formule entre Lévothyrox® AF et NF, présentée en Comité Technique de Pharmacovigilance du 30/01/2018 (Annexe 4).

Les six principaux SOC d'EI déclarés pour Lévothyrox® NF étaient les mêmes dans l'enquête et pour les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine sur notre période d'étude.

Les notifications comportaient en moyenne 6,4 effets indésirables (147 EI pour 23 notifications). Le nombre d'EI médian par cas était de 5 pour ces 23 notifications. Ce nombre d'EI médian par cas était de 6 dans l'enquête, à partir des 1 745 observations suffisamment documentées pour être retenues dans l'analyse détaillée en sous-groupes.

V. Un exemple d'organisation : la pharmacie Réhel, à Dol-de-Bretagne (35)

Nous sommes allés à la rencontre de l'équipe de la pharmacie Réhel située à Dol-de-Bretagne. Cette pharmacie certifiée ISO 9001 possède un système performant de gestion de la qualité à l'officine. Il s'agit d'une grosse structure : l'équipe se compose de deux pharmaciens titulaires, six pharmaciens adjoints et sept préparatrices.

Selon eux, la communication auprès du personnel est ce qui importe le plus pour réaliser les missions de pharmacovigilance de façon efficace à l'officine : rappeler l'intérêt de santé publique, l'organisation du système de pharmacovigilance français et l'obligation légale pour le pharmacien de déclarer tout effet indésirable dont il a connaissance aux autorités compétentes. Les diverses réunions d'équipes qui ont lieu régulièrement sont l'occasion de rappeler aux pharmaciens leur rôle d'acteur en santé publique et leur responsabilité à cet égard.

En pratique, il a été demandé à un pharmacien de rédiger une procédure pour le recueil et l'archivage des déclarations de vigilances (pharmacovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance et addictovigilance).

Le principe est le même à chaque fois : lorsqu'un patient rapporte un effet indésirable ou qu'un pharmacien pense en avoir détecté, il invite le patient à s'isoler dans l'espace de confidentialité afin de remplir ensemble la déclaration en ligne sur le portail ministériel, puis cette déclaration est archivée dans le classeur de « vigilances » à la rubrique pharmacovigilance.

Lorsque la pharmacie reçoit le retour du CRPV, il est imprimé et joint à la déclaration.

Une alerte est mise sur la fiche patient dans le logiciel d'aide à la dispensation pour penser à lui faire un retour à son prochain passage à la pharmacie.

Les préparateurs sont également autorisés à réaliser ces déclarations après validation par un pharmacien.

La durée totale pour chaque déclaration est estimée à 10 minutes. Dans cette pharmacie, avec une organisation prédéfinie adaptée, le manque de temps n'apparaît pas comme un frein à la déclaration d'EI.

La mise en place d'un système de pharmacovigilance efficace à l'officine passe obligatoirement par le management du pharmacien titulaire en ce sens, la sensibilisation du personnel et l'établissement d'une procédure.

Afin d'uniformiser la pratique et que chacun sache ce qu'il a à faire, le plus simple est de mettre en place une procédure (Annexe 5). Selon la taille de l'équipe et le mode de communication privilégié par le(s) titulaire(s), cette procédure peut être écrite ou orale du moment qu'elle est comprise et acceptée par tous. Cela permet au personnel d'être plus efficace car il sait exactement comment il doit procéder et également d'assurer une traçabilité.

VI. Discussion

L'objectif de ce travail qui porte à la fois sur un questionnaire diffusé auprès des pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine et sur l'analyse de l'ensemble des notifications d'effets indésirables qu'ils ont réalisées en 2017 est de formuler des hypothèses et d'avancer des pistes de réflexion afin de faire progresser la pratique de la pharmacovigilance à l'officine.

Nos conclusions sont à nuancer par différents biais pouvant impacter l'interprétation des résultats.

Sachant qu'il y a 307 officines en Ille-et-Vilaine et donc, a minima 307 pharmaciens, le taux de réponses à notre questionnaire est inférieur à 10%. Les autres études réalisées pour les thèses de Romain Duparc (31) et de Nathalie Bernard (30) ont un taux de réponse supérieur pour l'un (43%) et équivalent pour l'autre. L'enquête transversale australienne de Raymond et al. (33) a un taux de réponse bien supérieur qui est d'environ 62% tout comme l'enquête réalisée en Allemagne et rapportée dans l'article de Laven et al.(32) pour laquelle le taux de réponse des pharmaciens d'officine s'élève à 64%.

Le très faible taux de participation au questionnaire (inférieur à 10%), et ce malgré une relance en septembre 2018, ne permet pas d'avoir un échantillon de taille suffisamment importante pour être représentatif de l'ensemble des pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine. Plusieurs explications peuvent être envisagées à ce sujet : soit les pharmaciens n'ont pas répondu par manque de temps, soit ils ont oublié d'y répondre, soit ils n'ont pas jugé utile de le faire.

Le nombre de réponses peut refléter l'intérêt que les pharmaciens portent à la pharmacovigilance : ceux qui ont pris le temps de répondre au questionnaire se sentent certainement plus concernés par le sujet que ceux qui n'y ont pas répondu.

A noter par ailleurs, concernant l'analyse des notifications de 2017 que le volume de déclarations en lien avec le changement de formule du Lévothyrox® a peut-être eu un impact sur les déclarations spontanées des pharmaciens d'officine. Embolisés par les déclarations liés à ce changement de formule, il est possible que les pharmaciens aient moins déclaré les EI en lien avec d'autres médicaments.

Malgré les différents biais évoqués, nous pouvons identifier certaines tendances à partir des réponses au questionnaire dans le cadre de l'enquête. En complément, l'analyse des déclarations réalisées par les pharmaciens d'officine en 2017 permet d'avoir un aperçu de la pratique réelle sur une période d'un an.

Même si une large majorité des pharmaciens ne participe pas à la notification des EI, le nombre de déclarations d'effets indésirables des pharmaciens d'officine en Ille-et-Vilaine est en augmentation ces dernières années. La plupart de ceux qui déclarent le font à une fréquence annuelle.

D'après les déclarations de l'année 2017 : les pharmaciens de 19 officines (6%) ont déclaré des effets indésirables concernant tous types de médicaments (hors Lévothyrox®) et 14 (4,6%) à propos de la nouvelle formule de la spécialité Lévothyrox® pour un total de 307 officines dans le département.

Au total, d'après les déclarations effectuées pendant l'année 2017, nous pouvons considérer qu'au moins 30 officines du département Ille-et-Vilaine (sur 307, soient environ 9,7%) connaissent la marche à suivre, et l'utilisent pour déclarer un effet indésirable au CRPV.

Selon l'analyse des résultats du questionnaire que nous avons réalisé auprès des pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine, 53% des participants déclarent environ un effet indésirable par an et ils sont 28% à ne jamais en déclarer. Ces résultats ne reflètent pas exactement la tendance générale puisque nous sommes en mesure de penser d'après les déclarations de l'année 2017 que la majorité des pharmaciens d'officine du département ne participe pas à la notification des effets indésirables.

D'après les résultats du questionnaire, nous ne pouvons pas identifier quel type de poste ont majoritairement les pharmaciens déclarants. En effet, l'échantillon est majoritairement composé de pharmaciens titulaires donc il n'est pas représentatif de l'ensemble des pharmaciens d'officine du département. De plus, l'analyse des notifications réalisées en 2017 par les officines du département Ille-et-Vilaine ne permet pas de répondre à cette question.

Les pharmaciens titulaires sont également plus nombreux à avoir répondu à l'enquête dans le cadre de la thèse de Nathalie Bernard (30) qui explique ce phénomène par le fait qu'ils auraient plus facilement accès à la boîte mail de l'officine que les autres et qu'ils ne penseraient pas toujours à diffuser l'information auprès de leurs collègues.

Les pharmaciens diplômés après 1995 participeraient davantage à la déclaration des EI que les autres. Cela pourrait être en lien avec l'inscription dans la loi de l'obligation de déclaration des EI graves et inattendus par les pharmaciens d'officine. Cette obligation s'applique néanmoins à tous les pharmaciens, y compris ceux diplômés avant cette date.

Il est difficile de conclure quant à l'influence de la taille de l'officine sur la fréquence des déclarations, du fait de la faible représentation des petites et des grandes structures dans les réponses au questionnaire. D'après l'analyse des déclarations d'effets indésirables réalisées par les pharmaciens d'officine en Ille-et-Vilaine en 2017, il semblerait que les officines de taille intermédiaire soient celles qui déclarent le plus d'effets indésirables cette année là. Ces officines sont aussi les plus nombreuses. En effet, selon une étude de l'ARS publiée en novembre 2015 (37), 51,8% des officines bretonnes compteraient deux pharmaciens et elles seraient 30% à compter au moins trois pharmaciens.

Les éléments propres à l'officine tels que la taille, la situation géographique, et le type de patientèle qui la fréquente ne semblent pas influencer la fréquence de déclaration des EI.

Les pharmaciens ayant reçu une formation/sensibilisation à la pharmacovigilance participeraient davantage à la déclaration des effets indésirables. La proportion de pharmaciens formés à l'université augmente avec le temps. Tous des pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire ne sont certainement pas issus de la même université et les niveaux de connaissance sont variables mais les pharmaciens qui considèrent avoir un bon niveau de connaissance ont majoritairement été formés à l'université.

D'ailleurs, les plus jeunes diplômés ayant répondu à notre questionnaire ne rapportent pas de formation par d'autres méthodes que l'université, ceci est peut-être lié à un exercice professionnel plus récent.

D'après les déclarations effectuées en 2017 par les pharmaciens d'officine en Ile-et-Vilaine (hors Lévothyrox®), les effets indésirables déclarés sont majoritairement attendus (figurent dans le RCP des médicaments) et non graves. Cela peut être expliqué par le fait que les patients s'orientent plutôt vers un médecin lorsqu'il est question de symptômes graves. Les pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire prêtent la même attention aux EI graves, inattendus, liés aux nouveaux médicaments ou fréquemment rapportés par les patients mais il prêtent moins attention à ceux liés aux OTC. Concernant les effets liés aux OTC, Montastruc et al. dans l'article de 2015 « Pharmacovigilance : risques et effets indésirables de l'automédication » (38) rapportent que la sous-notification est encore plus importante concernant l'automédication alors que le risque médicamenteux est bel et bien présent. Les pharmaciens étant en première ligne face à ces pratiques d'automédication, qu'il s'agisse de médicaments de prescription médicale facultative ou d'une réutilisation de médicaments prescrits antérieurement, il serait intéressant de les sensibiliser davantage sur l'importance de déclarer au CRPV tous les effets indésirables liés à cette pratique.

Les trois classes ATC de médicaments les plus représentées dans les déclarations (hors Lévothyrox®) des officinaux d'Ile-et-Vilaine en 2017 sont les suivantes : « système nerveux », « anti-infectieux généraux à usage systémique » ainsi que « muscles et squelette ».

Il s'agit d'effets indésirables tels que des affections du système nerveux, des troubles généraux et anomalies au site d'administration ainsi que des affections de la peau et des tissus sous-cutanés. Dans l'article de Xavier Humbert et al. (39) un petit échantillon de 187 déclarations d'EI réalisées par 67 médecins généralistes normands sur une période allant de juin 2014 à juin 2016 est décrit. Les classes ATC médicamenteuses « système nerveux » et « anti-infectieux généraux à usage systémique » sont fréquemment retrouvées. En ce qui concerne la classification médicale par SOC des EI les plus fréquents, tout comme pour les déclarations d'EI réalisées par les officinaux d'Ille-et-Vilaine en 2017, on retrouve les troubles dermatologiques ainsi que ceux affectant le système nerveux.

Les notifications émanant de pharmaciens d'officine concernent surtout des adultes âgés de 30 à 65 ans. Les enfants ou les sujets âgés sont moins représentés. Nous pouvons facilement imaginer que les patients de ces tranches d'âge se tournent davantage vers un médecin.

A propos des différents outils à disposition des professionnels de santé, d'après le questionnaire, le canal de déclaration doit avant tout être facile d'accès et simple d'utilisation afin de rendre la déclaration la moins chronophage et compliquée possible.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs façons de déclarer les effets indésirables médicamenteux aux CRPV. Les professionnels de santé peuvent décider de remplir le formulaire de l'ANSM puis de l'envoyer au CRPV par fax/mail/courrier. Ils peuvent aussi utiliser le portail de signalement des événements indésirables sur internet, rédiger un texte libre et le faire parvenir par fax ou par mail, ou encore téléphoner directement au CRPV.

Le portail ministériel répond à l'ensemble des critères puisqu'il est accessible via n'importe quel moteur de recherche internet et simple d'utilisation. Il suffit pour un pharmacien de répondre au questionnaire en ligne, de remplir les champs demandés avec les informations fournies par le patient, éventuellement complétées par celles contenues dans son dossier pharmaceutique puis de l'envoyer directement au CRPV dont le secteur dépend. Cette démarche prend moins de dix minutes et peut être effectuée directement au comptoir. Il pourrait être intéressant de mieux faire connaître ce nouvel outil aux pharmaciens d'officine du département qui continuaient majoritairement d'utiliser le formulaire papier de l'ANSM en 2017. Néanmoins l'utilisation du portail a nettement progressé à partir du mois d'août (40).

L'évaluation du portail en juin 2018 (40) permet d'avoir un premier recul sur son utilisation. La grande majorité des effets rapportés sont du ressort de la pharmacovigilance, et les utilisateurs sont surtout des patients (29717 patients pour 2008 professionnels de santé) avec un pic d'activité entre août et novembre 2017 lié aux notifications en lien avec le changement de formule de la spécialité Lévothyrox®.

De manière optionnelle, les logiciels de gestion d'officine peuvent également avoir une fonctionnalité « pharmacovigilance » et permettre de déclarer un effet indésirable au CRPV.

Toujours en termes de mode de déclaration, des applications sur le thème de la pharmacovigilance ont vu le jour ces dernières années. Il en existe quelques unes à l'international : Agreporter (Aris Global), PV intake (Foresight), Medwatcher (Epidemico), Reportum (MyMed&Me) ou Yellow card scheme (de l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé MHRA) et en France My e-report® ainsi que VigiBIP®. Ce mode de déclaration d'effets indésirables encore très minoritaire n'a pas été intégré aux propositions du questionnaire.

My e-report® (41) est une application mobile (téléphone et tablettes) gratuite permettant de déclarer des effets indésirables à partir de n'importe quel pays en Europe. Cette déclaration, qui peut être faite de manière anonyme, est envoyée aux autorités compétentes du pays dans lequel l'effet indésirable a eu lieu. En retour, il est possible de savoir si l'effet déclaré est déjà connu des autorités de santé et combien de personnes ont déclaré le même effet indésirable par l'application. En France, elle est directement transmise au CRPV dont le département de survenu dépend. Elle a enregistré 523 signalements de pharmacovigilance en Europe depuis sa création en 2013, dont 445 en France. Les non-professionnels représentent la majorité des utilisateurs de cette application et les pharmaciens d'officine sont les professionnels de santé qui l'utilisent le plus.

VigiBIP® (42) est également une application mobile gratuite développée par le CRPV de Toulouse en janvier 2015 qui permet aux patients et professionnels de santé de déclarer des effets indésirables médicamenteux survenant dans la région Midi-Pyrénées et d'avoir accès à de l'information sur le bon usage des médicaments. Une étude menée pendant 25 mois a permis de comparer les caractéristiques des effets indésirables rapportés au CRPV de Toulouse par le biais de cette application par rapport à ceux déclarés via la méthode classique. Les patients et les professionnels libéraux (exerçant en dehors de l'hôpital) ont été plus nombreux à déclarer par l'application que par la méthode classique et inversement pour les professionnels hospitaliers. Concernant le type d'effets déclarés via l'application, il s'agissait surtout de troubles cutanés, gastro-intestinaux et d'altération de l'état général alors que ceux déclarés par la méthode classique étaient d'abord des altérations de l'état général, ensuite des troubles cutanés et enfin des troubles du système nerveux. Les effets remontés par l'application ont une gravité moindre d'une manière générale et concernent des antibiotiques ou des psychotropes. Cela ne représente qu'un moyen complémentaire de faire remonter des effets indésirables, en effet, seuls 102 effets ont été déclarés par l'application contre 2507 par la méthode classique.

Les réponses à notre questionnaire ont mis en avant trois principaux freins à la déclarations des EI par les pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine : le fait que les effets indésirables qui leur sont rapportés soient majoritairement déjà bien décrits dans la littérature, la charge administrative et le manque de temps ainsi que la difficulté à évaluer la pertinence de la déclaration. On retrouve des arguments similaires dans la thèse de Romain Duparc (31) qui date de 2010 où le caractère chronophage et complexe de la déclaration ainsi que la difficulté à évaluer l'origine de certains symptômes sont cités parmi les freins à la déclaration des EI par les pharmaciens d'officine. Dans l'article de Laven et al. (32), les pharmaciens d'officine allemands avancent l'argument de la longueur des questionnaires à remplir pour déclarer des EI, ce qui rejoint l'idée de charge administrative et du manque de temps. Pour finir, dans l'article publié en août 2018 par Raymond et al. (33) sur les pharmaciens d'officine australiens, le manque de temps est l'un des deux arguments principaux mis en avant.

Dans une moindre mesure, nous avons également pu identifier d'autres freins : l'absence de rémunération, le fait de ne pas savoir si la déclaration va être en doublon avec celle du médecin traitant ainsi que le fait que les EI rapportés ne soient pas diffusés aux autres officines. L'étude s'intéressant aux pharmaciens d'officine australiens (33) fait également ressortir l'argument de l'absence de rémunération pour la notification des effets indésirables.

On observe une évolution des freins évoqués par les pharmaciens d'officine, ceux avancés en 2000 dans la thèse de Nathalie Bernard (30) laissent penser que les pharmaciens se sentaient peu concernés par le sujet, l'argument du « manque de motivation » en est un exemple, alors que ce qui ressort le plus dans les réponses à notre questionnaire ainsi que dans la thèse de Romain Duparc (31) est le caractère chronophage et la charge administrative en lien avec la complexité de la déclaration.

Nous pouvons d'ailleurs observer que les freins avancés sont de plus en plus précis et concrets avec le temps ce qui laisse penser que les pharmaciens d'officine ont une meilleure connaissance du sujet en 2010 et 2018 qu'en 2000.

Les réponses à notre questionnaire font émerger quelques freins qui n'apparaissent pas dans d'autres études : le fait que la majorité des EI auxquels sont confrontés les pharmaciens d'officine soient déjà bien décrits dans la littérature et plus minoritairement le fait de ne pas savoir si la déclaration va être en doublon avec le médecin traitant, mais également le fait que les EI rapportés ne soient pas diffusés aux autres officines

Au total, concernant les freins à la déclaration par les pharmaciens d'officine, l'argument le plus récurrent dans les dernières études est le manque de temps et la complexité de la déclaration.

Une formation continue ou une session annuelle de DPC en pharmacovigilance pourrait également être mise en place par le CRPV de Rennes. Cette formation pourrait être destinée à plusieurs types de professionnels de santé tels que les médecins, pharmaciens, sage-femmes et chirurgiens-dentistes. Ils pourraient assister à une journée de formation proposée par le CRPV. Parmi les pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire, 9 % ont suivi un DPC en pharmacovigilance et tous considèrent avoir un niveau de connaissance moyen. Cette formation continue n'aurait pas comme objectif de se substituer à une formation initiale complète mais elle permettrait à certains participants de mettre à jour leurs connaissances et pour ceux dont la formation semble insuffisante, cela constituerait une occasion de recevoir une formation sur le sujet.

Cette formation pourrait permettre quelques rappels généraux sur la pharmacovigilance, de revoir les différents outils à disposition pour déclarer des EI, notamment l'utilisation du portail ministériel, et aborder, par exemple, les sujets mis en avant dans les lettres d'information rédigées par les CRPV de Bretagne.

Selon la durée consacrée à cette formation, le thème de la iatrogénie médicamenteuse pourrait y être associé. Une formation complète permettrait de remédier aux difficultés évoquées par les pharmaciens dans leurs réponses au questionnaire comme la difficulté à évaluer la pertinence des déclarations, par exemple. Une grande partie des pharmaciens ayant répondu au questionnaire est favorable à la mise en place d'un DPC (Développement Professionnel Continu) ou d'une formation continue en pharmacovigilance. Cette notion de formation revient dans chacune des autres études menées sur le sujet, que ce soit en France ou à l'étranger.

D'après notre rencontre avec l'équipe de la pharmacie Réhel à Dol-de-Bretagne, un autre élément semble important pour assurer les missions de pharmacovigilance à l'officine : l'organisation. En effet, la notion de temps passé et de charge administrative fait partie des principaux freins évoqués par les pharmaciens d'officine. Lorsqu'une procédure est rédigée et mise en place dans une officine, il semblerait que cela facilite la déclaration d'effets indésirables par l'équipe officinale. La mise en place d'une procédure est également évoquée dans la publication de Laven et al. sur les pharmaciens d'officine Allemands (32).

En psychologie, la mise en place de protocoles se justifie par la théorie des construits de Trope et Liberman (1998, 2003) (43). Lorsqu'on appréhende l'action de manière abstraite et globale, elle nous paraît plus difficile à réaliser que si on peut la décomposer étape par étape et l'appréhender de manière plus concrète.

Pour les actions pouvant être considérées comme complexes telle que la déclaration des effets indésirables au CRPV, suivre un protocole permet de faciliter l'action en augmentant le sentiment d'efficacité personnelle (Bandura, 1997) (44). Or, plus une personne se sentira capable d'effectuer une action, plus elle aura un sentiment d'efficacité personnelle augmenté et plus elle sera susceptible de réaliser cette action.

Certains pharmaciens peuvent ne pas se sentir concernés ou motivés par la déclaration des effets indésirables par méconnaissance du système de pharmacovigilance, de ses différents acteurs dont le CRPV dont ils dépendent. Les réponses au questionnaire mettent en évidence qu'il y a peu de contacts et de demande de renseignements au CRPV de la part des pharmaciens d'officine. En 2017, 23 demandes de renseignements de la part de pharmaciens d'officine ont été enregistrées au CRPV de Rennes. La thèse de Romain Duparc (31) fait état du même constat pour les pharmaciens d'officine en Franche-Comté. En revanche, ceux qui sollicitent le CRPV sont tous satisfaits de ces échanges.

Plusieurs options pourraient être envisagées afin de promouvoir davantage d'interactions et d'échanges : envoyer la lettre d'information trimestrielle des CRPV aux officines et mettre en place un DPC ou une formation continue en pharmacovigilance par le CRPV de Rennes.

VII Conclusion

Les principaux leviers pour stimuler l'implication des pharmaciens d'officine dans le système de pharmacovigilance identifiés au travers de ce travail sont : une bonne formation initiale puis continue, des outils faciles d'accès et simples d'utilisation, l'implication des pharmaciens titulaires pour sensibiliser les équipes sur le terrain dans la pratique quotidienne et mettre en place un protocole adapté aux contraintes de chaque officine. Davantage d'échanges entre le CRPV et les pharmaciens d'officine pourraient stimuler la déclaration des effets indésirables.

VIII. Bibliographie

1. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. 2018.
2. Robine. Pharmacovigilance française Introduction - Généralités - Institutions. 2013 Janvier.
3. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie*. 2016;135-42.
4. Collège National de Pharmacologie Médicale. La pharmacovigilance [Internet]. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-desmedicaments/30-suivi-apres-la-mise-sur-le-marche-la-pharmacovigilance/111-pharmacovigilance>
5. Polard E. Pharmacovigilance, surveillance du risque médicamenteux, biomédical. 2016 juin.
6. Veil S. Arrêté du 2 décembre 1976, relatif à l'organisation de la pharmacovigilance [Internet]. 1976 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
7. Arrêté du 17 janvier 1979 organisation de centres de pharmacovigilance hospitalière [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
8. Arrêté du 30 mai 1979 Praticiens responsables des centres de pharmacovigilance hospitalière dans les CHU [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
9. Décret n°82-682 du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
10. Décret n°84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'art. L605 du code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance Décret n°84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'art. L605 du code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
11. Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
12. Code de la santé publique - Article R5121-154 [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
13. ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision [Internet]. 2017 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
14. ANSM. Plaquette institutionnelle de l'ANSM. 2015.

15. Montastruc J-L. De la pharmacovigilance à la pharmacoépidémiologie et aux plans de gestion des risques. Rev Médecine Interne. 2009;30:S281–S290.
16. Code de la santé publique - Article R5121-170 [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
17. Code de la santé publique - Article R5121-150 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
18. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé | Legifrance [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
19. Code de la santé publique - Article R5121-179 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
20. Cardona-Giordano - Evolution de la Pharmacovigilance française et européenne [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd8ae663549a55a63ade28cdb39741f2.pdf
21. Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un professionnel de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#effet>
22. Michelet F. Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du MÉDIATOR® (Benfluorex). [Rennes] : Faculté de pharmacie de Rennes ;2010.
23. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie. Novembre 2011;66(6):517-25.
24. Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).
25. Ipsos santé. Le rapport des Français et des européens à l'ordonnance et aux médicaments. 2005;15.
26. Ministère de la santé et des sports. La loi HPST à l'hôpital : les clés pour comprendre [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf
27. Bonnefond G. 2018-2020 un nouveau souffle pour l'officine [Internet]. Theragora. 2018 [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.theragora.fr/communiqués/CP-USPO-2018-2020-0118.pdf>

28. Soulaymani Bencheikh - Généralités sur la notification spontanée [Internet]. [cité 5 avr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4notification_spontanee.pdf
29. International Society of Drugs Bulletins. Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Prescrire. 2005.
30. Bernard N. La pharmacovigilance à l'officine : enquête auprès des pharmaciens de Côte d'Or. [Dijon]: Faculté de pharmacie de Dijon; 2000.
31. Duparc R. La déclaration des pharmaciens d'officine en pharmacovigilance : situation en Franche-Comté en 2010. [Besançon]: UFR sciences médicales et pharmaceutiques de Besançon; 2010.
32. Laven A, Schmitz K, Franzen W-H. Reporting adverse drug reactions: contribution, knowledge and perception of German pharmacy professionals. *International Journal of Clinical Pharmacy*. Août 2018;40(4):842-51.
33. Li Raymond, Curtain Colin, Bereznicki Luke, Tabish Razi Zaidi Syed. Community pharmacist's knowledge and perspectives of reporting adverse drug reactions in Australia : a cross-sectional survey. *International Journal of Clinical Pharmacy*. Août 2018.
34. International Society of Drugs Bulletins. Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Prescrire. Avril 2015
35. Combien d'assistants d'officine doivent exercer auprès d'un pharmacien ? [Internet]. service-public-pro.fr. 2017 [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F2316>
36. CRPV Rennes. Enquête de pharmacovigilance Levothyrox® [Internet]. 2018 [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7181268ac5a247ed769ea6b961d21232.pdf
37. Ganne A, Quéméner A, Magnant C, Dufour J-B. Maintenir un accès de proximité aux pharmacies d'officine : un enjeu pour la Bretagne. [Internet]. 2015 [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: https://www.bretagne.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/ARS%20Bretagne%20-%2011_Etudes_ARS_Pharmacies_Officine.pdf
38. Montastruc J-L, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. Pharmacovigilance : risques et effets indésirables de l'automédication. *Thérapie*. Avril 2016;71(2):249-55.
39. Humbert X, Chrétien B, Sassier M, Coquerel A, Alexandre J, Fedrizzi S. Évaluation d'un nouvel outil en pharmacovigilance : la déclaration simplifiée en ligne pour les médecins généralistes. *Santé Publique*. 2018;30(2):225.

40. ASIP . DGS. Première évaluation du portail de signalement des événements indésirables sanitaires. 2018.
41. Pharmacovigilance : point sur la déclaration des effets indésirables avec EveDrug [Internet]. Doctors 2.0. 2018 [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.doctors20.com/fr/pharmacovigilance-evedrug/>
42. Montastruc F, Bagheri H, Lacroix I, Damase-Michel C, Chebane L, Rousseau V, et al. Adverse drugs reaction reports received through the mobile App, Vigibip®: A comparison with classical methods of reporting. 21 décembre 2017;
43. Trope. Y Leberman. N. Construal temporel. Juillet 2003;110 (3):403-21.
44. Carré P. De l'apprentissage social au sentiment d'efficacité personnelle : autour de l'oeuvre d'Albert Bandura. L'Harmattan; 175 p.

Annexe 1: Tableaux illustrant la méthode d'imputabilité

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet						
	<i>Suggestif</i>			<i>Compatible (ni suggestif, ni incompatible)</i>			<i>Incompatible</i>
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	

Tableau II. Table de décision des critères émiologiques. Chaque médicament doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Tableau I. Table de décision des critères chronologiques. Chaque médicament doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet						
	<i>Suggestif</i>			<i>Compatible (ni suggestif, ni incompatible)</i>			<i>Incompatible</i>
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	

Annexe 2: Questionnaire envoyé aux pharmaciens d'officine d'Ille-et-Vilaine

Les pharmaciens d'officine participent à la déclaration des effets indésirables liés à l'utilisation du médicament, notamment les effets indésirables graves ou inattendus. Leurs notifications représentent environ 19,5% des notifications transmises aux CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance). Ce questionnaire réalisé dans le cadre d'une thèse en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie a pour objectif d'étudier la place de la pharmacovigilance au sein des officines en Ille-et-Vilaine.

Nous vous remercions par avance du temps que vous y consacrerez.

1. Vous êtes :

- pharmacien titulaire
- pharmacien adjoint
- pharmacien assistant

2. En quelle année avez-vous obtenu votre diplôme ?

3. Quelle est la taille de l'officine au sein de laquelle vous exercez ?

- 1 pharmacien
- 2 à 3 pharmaciens
- > 3 pharmaciens

4. L'officine dans laquelle vous exercez se situe :

- en zone urbaine
- en zone rurale
- en centre commercial
- autre : (précisez)

5. Quelle est la composition majoritaire de votre patientèle ? (plusieurs réponses possibles)

- familiale
- personnes âgées/retraités
- jeunes actifs
- EHPAD/maisons de retraite
- personnes de passage

6. A quelle fréquence déclarez-vous un effet indésirable, en moyenne ?

- hebdomadaire
- mensuelle
- annuelle
- jamais

7. A quel(s) type(s) d'effet indésirable prêtez-vous plus particulièrement attention ?

- EI liés aux nouveaux médicaments/changement de formule
- EI graves (ayant entraîné l'hospitalisation, invalidants pour le patient...)
- EI non décrits dans la rubrique « effets indésirables » du RCP (inattendus)
- EI rapportés fréquemment par les patients
- EI liés aux OTC

8. Comment déclarez-vous un effet indésirable ?

- Par le portail ministériel <https://signalement.social-sante.gouv.fr>
- Avec le formulaire de l'ANSM (envoi par mail, courrier, ou fax)
- En texte libre (envoi par mail, courrier ou fax)
- Par téléphone

9. Avez-vous déjà été formé(e)/sensibilisé(e) à la pharmacovigilance ?

- oui, à la faculté
- oui, en formation continue (DPC)
- oui, autre

Précisez :

- non

10. Comment considérez-vous votre niveau de connaissance en termes de pharmacovigilance ?

- faible
- bon
- très bon

11. Contactez-vous le CRPV pour des demandes de renseignements/de l'information sur le médicament ?

- Oui, et je suis très satisfait des réponses
- Oui, et je suis plutôt satisfait des réponses
- Oui, mais je ne suis pas satisfait des réponses
- Non, ce n'est pas mon cas

12. Quels pourraient être, selon vous, les freins à la déclaration d'effets indésirables ? (Plusieurs choix possibles)

- La charge administrative et le manque de temps
- La difficulté à évaluer la pertinence de la déclaration
- La plupart des effets rapportés/constatés sont déjà bien connus et décrits
- La difficulté d'accès aux différents moyens de déclarer

Autres : (précisez)

13. Quelles solutions proposeriez-vous afin de stimuler la notification des effets indésirables par les pharmaciens d'officine :

- envoi d'une lettre d'information sur le médicament
- DPC/Formation continue en pharmacovigilance
- autre :

Merci pour vos réponses.

Annexe 3: Formulaire papier de l'ANSM



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

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

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

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

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

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

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

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

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

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

Déclaration d'hémovigilance : oui non

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

Description de l'effet indésirable

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

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

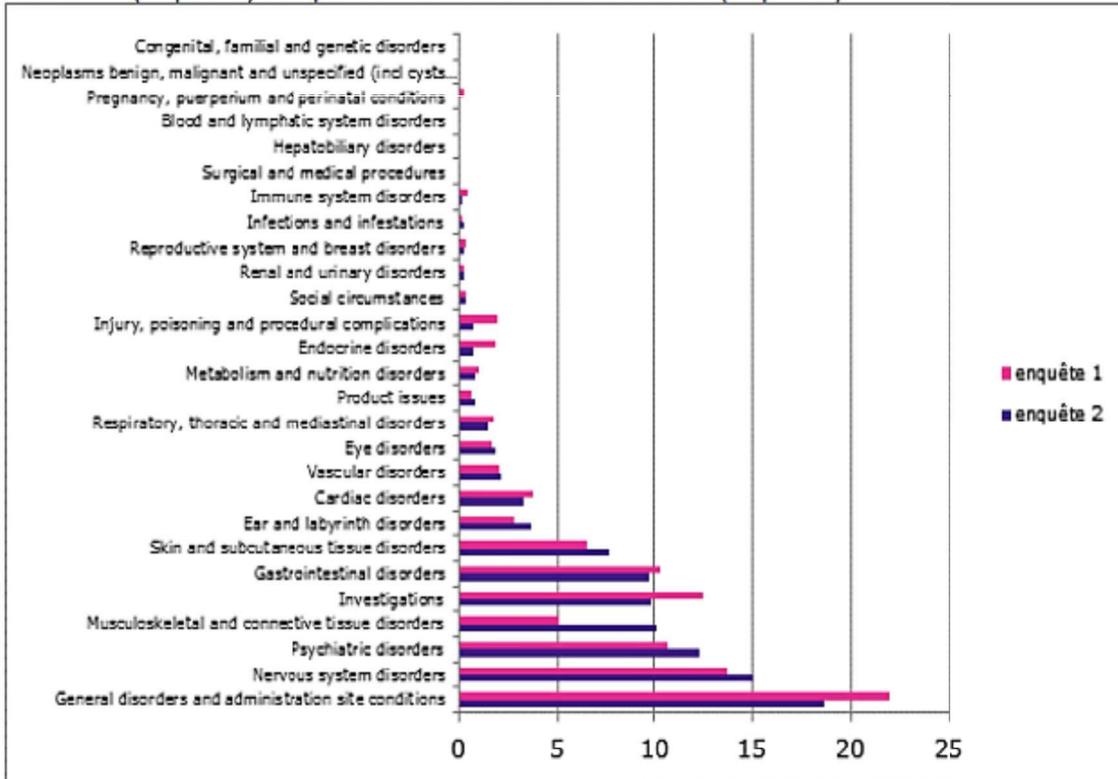
Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

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

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

Annexe 4: Graphique issu de l'enquête de pharmacovigilance Lévothyrox®

Figure 2 : Nombre d'EI par SOC (%) rapportés au laboratoire Merck sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017 (enquête 1) et la période du 11/09/2017 au 30/11/2017 (enquête 2)



Annexe 5: Exemple d'une procédure de pharmacovigilance à l'officine

Pharmacie xxx	Procédure Pharmacovigilance		Ref : 1
Adresse	Version 1	Date : 21.11.2018	Page : 1/1

	Noms	Fonction	Date	Signature
Rédigée par	C. Laudren	Étudiante 6ème année	21/11/18	
Validée par				
Approuvée par				

- Objet** : Cette procédure décrit comment procéder au recueil, à l'analyse et à la déclaration d'un effet indésirable au comptoir, à l'officine.
- Qui** ? Les pharmaciens et les préparateurs après validation par un pharmacien.
- Quoi** ? Les pharmaciens **doivent** déclarer **tout** effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit, qu'il soit grave ou non, attendu ou inattendu. Les autres professionnels de santé peuvent déclarer les effets indésirables.
- Où** ? Sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables : signalement.social-sante.gouv.fr
- Quand** ? Lorsqu'un effet indésirable est détecté/rapporté.
- Comment** ?

<p>1. Analyser la pertinence du lien entre le/les effets indésirables* et le/les traitements incriminés (RCP, chronologie des événements...). <i>Si vous êtes préparateur, une validation par un pharmacien est nécessaire avant de poursuivre.</i></p> <p>2. Inviter le patient à vous suivre dans l'espace de confidentialité.</p> <p>3. Connectez-vous sur : signalement.social-sante.gouv.fr</p> <p>4. Sélectionner « Vous êtes professionnel de santé » puis « pharmacovigilance » et cliquez sur « suivant » en bas à droite puis « commencer » en bas à droite.</p> <p>5. Dérouler le questionnaire avec le patient en renseignant le plus d'informations possibles. Au minimum, les rubriques renseignées par un astérisque*.</p> <p>6. Enregistrer la déclaration dans le dossier informatique « déclarations de pharmacovigilance » puis imprimez-la et classez-la dans le classeur « pharmacovigilance ».</p> <p>7. A réception du mail de retour du CRPV, l'imprimer et le joindre à la déclaration.</p> <p>8. Créer une alerte sur le dossier du patient afin de l'informer du retour du CRPV à son prochain passage.</p> <p><i>*Si l'effet indésirable est important, le médecin prescripteur doit être contacté immédiatement afin d'évaluer l'état de santé du patient et/ou réadapter son traitement.</i></p>
--

LAUDREN Camille - Pharmacovigilance à l'officine : enquête auprès des pharmaciens d'Ille-et-Vilaine

106 feuilles, 1 illustration, 17 graphiques, 9 tableaux- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N°

Résumé français

La principale limite du système de pharmacovigilance français basé sur la notification spontanée des effets indésirables médicamenteux est la sous-notification. Depuis 2015, la déclaration des effets indésirables est ouverte aux patients mais la participation des professionnels de santé reste indispensable pour garantir l'efficacité du système. Le pharmacien d'officine est à l'interface entre les patients et l'ensemble de leurs prescripteurs, il bénéficie d'une vue globale sur les traitements, qu'ils soient prescrits ou d'automédication. L'objectif de cette thèse est d'analyser, en Ille-et-Vilaine, la notification des effets indésirables à l'officine et de s'intéresser à la place du pharmacien d'officine au sein du système de pharmacovigilance français grâce à l'analyse des notifications réalisées par les pharmaciens d'officine ainsi que la diffusion d'un questionnaire à l'ensemble des pharmaciens d'officine du département.

Rubrique de classement : Pharmacovigilance

Mots-clés : Pharmacovigilance, Pharmacien, Officine, Effets indésirables, Enquête

Mots-clés anglais MeSH : Reporting adverse drug reactions, Pharmacist, Pharmacy, Side effects, Investigation

Président : Dr Jean-Charles Corbel

JURY : Assesseurs : Dr Marie-Noëlle OSMONT-NICOLET

Dr Olivia GESNYS